

[19] Patents Registry
The Hong Kong Special Administrative Region
香港特別行政區
專利註冊處

[11] 1237643 B
CN 107106525 B

[12] **STANDARD PATENT (R) SPECIFICATION**
轉錄標準專利說明書

[21] Application no. 申請編號 17110471.8
[51] Int. Cl. A61K 31/18 (2006.01) A61K 31/5513 (2006.01)
[22] Date of filing 提交日期 17.10.2017

[54] THERAPY FOR INHIBITION OF SINGLE-STRANDED RNA VIRUS REPLICATION
用於抑制單鏈 RNA 病毒複製的治療

[30] Priority 優先權
24.10.2014 US 62/068,465
24.10.2014 US 62/068,487
24.10.2014 US 62/068,492
24.10.2014 US 62/068,477
24.10.2014 US 62/068,469
02.07.2015 US 62/188,030
[43] Date of publication of application 申請發表日期
20.04.2018
[45] Date of publication of grant of patent 批予專利的發表日期
08.10.2021
[86] International application no. 國際申請編號
PCT/IB2015/002173
[87] International publication no. and date 國際申請發表編號及日期
WO2016/063134 28.04.2016
CN Application no. & date 中國專利申請編號及日期
CN 201580071321.3 23.10.2015
CN Publication no. & date 中國專利申請發表編號及日期
CN 107106525 29.08.2017
Date of grant in designated patent office 指定專利當局批予專利日期
19.03.2021

[73] Proprietor 專利所有人
RedHill Biopharma Ltd.
紅山生物醫藥有限公司
21 Ha'arba'a Street
Tel-Aviv
ISRAEL
以色列
特拉維夫
[72] Inventor 發明人
FATHI, Reza 列扎·法西
BEN-ASHER, Dror 德羅爾·本·阿舍
GOLDBERG, Guy 蓋伊·戈德堡
[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址
CLT PATENT & TRADEMARK (H.K.) LIMITED
Unit 09, 34/F., Office Tower, Convention Plaza
No. 1 Harbour Road, Wanchai
HONG KONG



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107106525 B

(45) 授权公告日 2021.03.19

(21) 申请号 201580071321.3

(22) 申请日 2015.10.23

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107106525 A

(43) 申请公布日 2017.08.29

(30) 优先权数据

62/068,465 2014.10.24 US

62/068,487 2014.10.24 US

62/068,492 2014.10.24 US

62/068,477 2014.10.24 US

62/068,469 2014.10.24 US

62/188,030 2015.07.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.06.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2015/002173 2015.10.23

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/063134 EN 2016.04.28

(73) 专利权人 红山生物医药有限公司

地址 以色列特拉维夫

(72) 发明人 列扎·法西 德罗尔·本-阿舍
盖伊·戈德堡

(74) 专利代理机构 北京市联德律师事务所
11361

代理人 黄大正

(51) Int.Cl.

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2009106839 A1, 2009.09.03

US 6335339 B1, 2002.01.01

杨臻峥等. 抗埃博拉病毒药物研究近期动态.《药学进展》.2014,第38卷(第9期),第707-711页.

审查员 洪梦实

权利要求书1页 说明书48页

(54) 发明名称

用于抑制单链RNA病毒复制的治疗

(57) 摘要

公开了显示抑制或压抑个体中的丝状病毒复制的能力的药物组合物。所公开的组合物可用于治疗、预防或减少由病毒感染引起的扩散。一种方法包括将至少一种本发明的药剂施用于感染或暴露于病毒的个体,其中所述施用步骤进行合适的时间段,以使个体得到治疗;以及确定个体是否已被治疗,其中该确定步骤包括测量病毒复制的抑制、测量病毒负载的降低或减轻与所述丝状病毒相关的至少一种症状之一。

1. 有效量的克拉霉素和有效量的利福布汀在制备用于治疗被测试和确定为感染或暴露于丝状病毒的个体的药物中的用途,其中,施用所述有效量的克拉霉素和所述有效量的利福布汀导致病毒复制的抑制或病毒负载的降低,并且进行所述施用持续合适的时间段以便所述个体被治疗。

2. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述病毒负载的降低通过使用基于核酸扩增的测试法在所述合适的时间段内的两个或更多个不同时间而被测定。

3. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于,治疗之后所述病毒复制的抑制或所述病毒负载的降低至少为10%。

4. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述个体是人。

5. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。

6. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述丝状病毒是埃博拉病毒。

7. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于,施用所述有效量的克拉霉素和所述有效量的利福布汀导致与所述丝状病毒相关联的至少一种症状的减轻。

8. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于,施用所述有效量的克拉霉素和所述有效量的利福布汀导致病毒复制的协同抑制或病毒负载的协同降低。

用于抑制单链RNA病毒复制的治疗

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年10月24日提交的美国临时专利申请No.62/068,465,2014年10月24日提交的美国临时专利申请No.62/068,469,2014年10月24日提交的美国临时专利申请No.62/068,477,2014年10月24日提交的美国临时专利申请No.62/068,487,2014年10月24日提交的美国临时专利申请No.62/068,492和2015年7月2日提交的美国临时专利申请No.62/188,030的权益和优先权,这些申请的全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] RNA病毒可以根据其RNA的翻译意义(sense)或极性分为负义(-)RNA病毒和正义(+)RNA病毒。最大的病毒家族是单链负义(-)RNA(“ssRNA”)病毒家族。它们的病毒RNA基因组不能被直接翻译,而是(-)链与需要被产生和翻译成病毒蛋白的病毒mRNA互补。在本文公开时,已经识别出这个组中的一个目和八个家族。还有一些未分类的物种和属:

[0004] • 单分子负链RNA病毒目

[0005] ○ 玻那病毒科家族-博尔纳病病毒

[0006] ○ 丝状病毒科家族-包括埃博拉病毒、马尔堡病毒

[0007] ○ 副粘病毒科家族-包括麻疹病毒、腮腺炎病毒、尼帕病毒、亨德拉病毒、呼吸道病毒(RSV)和新城疫病毒(NDV)

[0008] ○ 弹状病毒科家族-包括狂犬病病毒

[0009] ○ Nyamiviridae家族-包括尼亚病毒

[0010] • 未分类家族:

[0011] ○ 沙类病毒科家族-包括拉沙病毒

[0012] ○ 布尼亚病毒科家族-包括汉坦病毒,克里米亚-刚果出血热

[0013] ○ 蛇形病毒科家族

[0014] ○ 正粘病毒科家族-包括流感病毒

[0015] • 未分类属:

[0016] ○ 丁型肝炎病毒属-包括戊型肝炎病毒

[0017] ○ 二氯病毒属

[0018] ○ 埃马拉病毒属

[0019] ○ 尼瓦病毒属-包括尼亚玛尼病毒和Midway病毒

[0020] ○ 纤细病毒属

[0021] ○ 巨脉病毒属

[0022] • 未分类种:

[0023] ○ Taastrup病毒

[0024] ○ 核盘菌核糖核酸负链RNA病毒1

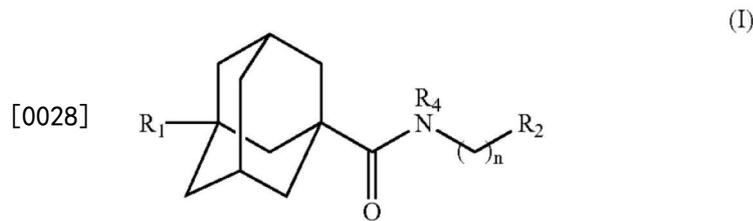
[0025] 尽管研究人员经过几十年的努力,为个体开发了一种有效、获得批准且可用的丝状病毒治疗,但目前没有美国食品药品监督管理局批准的、用于治疗丝状病毒疾病感染的疫苗

或疗法。

发明内容

[0026] 本文公开了抑制单链RNA病毒复制的疗法。本文公开了用于治疗负义单链RNA病毒的症状性和/或无症状感染的组合物和方法,该负义单链RNA包括但不限于:博亚病毒科、丝状病毒科、副粘病毒科、弹状病毒科、烟草病毒科或其任何组合。在一个实施方案中,本文公开了用于抑制埃博拉病毒的治疗。在一个实施方案中,本文公开了用于抑制马尔堡病毒的治疗。

[0027] 本发明的方法包括向感染或暴露于丝状病毒的个体施用化合物,其中该施用步骤进行合适的时间段以使个体被治疗,并且其中所述化合物由式I表示:



[0029] 或其药学上可接受的盐,其中:

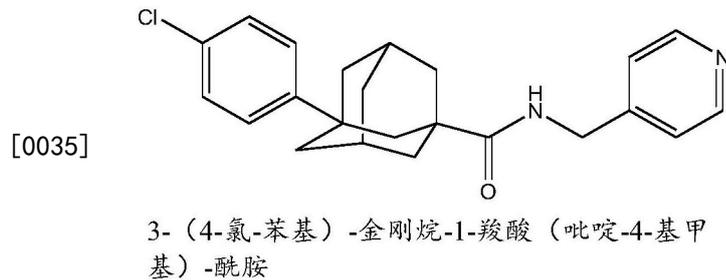
[0030] R_1 是苯基、4-氯苯基或4-氟苯基,

[0031] R_2 是4-吡啶基,任选被至多4个基团取代,所述基团独立地为(C₁-C₆)烷基、卤素、卤代烷基、-OC(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR'C(O)R''、-CF₃、-OCF₃、-OH、C₁-C₆烷氧基、羟基烷基、-CN、-CO₂H、-SH、-S-烷基、-SOR'R''、-SO₂R''、-NO₂或NR'R''',其中R'和R''独立地为H或(C₁-C₆)烷基,并且其中取代基的每个烷基部分任选地还被1、2或3个独立地选自卤素、CN、OH和NH₂的基团取代,

[0032] R_4 是H或烷基,和

[0033] n为1或2;和

[0034] 确定个体是否已被治疗,其中所述确定步骤包括测量如下之一的步骤:测量病毒复制的抑制,测量病毒负载的降低或减轻与所述丝状病毒相关联的至少一种症状。在一个实施方案中,式I化合物是:



[0036] 在一个实施方案中,式I的化合物以约2.5mg/kg至约22.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,式I化合物以约3.5mg/kg至约21.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,式I化合物以约4.5mg/kg至约20.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,式I化合物以约5.5mg/kg至约19.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,式I化合物以约6.5mg/kg至约18.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,式I化合物以约7.5mg/kg至约17.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,式I化合物以约8.5mg/kg至约16.5mg/kg的日剂量施用。

在一个实施方案中,式I化合物以约9.5mg/kg至约15.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,式I化合物以约10.5mg/kg至约14.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,式I化合物以约11.5mg/kg至约13.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,该确定步骤包括在合适的时间段内至少两个不同的时间使用基于核酸扩增的测试法来测量病毒负载。在一个实施方案中,使用基于核酸扩增的测试法所确定的病毒复制的抑制或病毒负载的降低至少为10%。在一个实施方案中,所述个体是人。在一个实施方案中,所述丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。在一个实施方案中,所述丝状病毒是埃博拉病毒。在一个实施方案中,式I化合物以固体剂型存在。在一个实施方案中,所述固体剂型是胶囊。在一个实施方案中,该方法还包括向感染或暴露于丝状病毒的个体施用至少一种抗生素合适的时间段,其中至少一种抗生素与式I化合物的组合产生协同效应。在一个实施方案中,该至少一种抗生素选自克拉霉素或利福布汀之一。

[0037] 本发明的方法包括向感染或暴露于丝状病毒的个体施用至少两种抗生素,其中该施用步骤进行合适的时间段以使个体被治疗;和确定所述个体是否已被治疗,其中该确定步骤包括测量如下之一的步骤:测量病毒复制的抑制、测量病毒负载的降低或减轻与所述丝状病毒相关的至少一种症状。在一个实施方案中,至少一种抗生素是大环内酯抗生素。在一个实施方案中,至少一种抗生素是利福霉素抗生素。在一个实施方案中,抗生素是克拉霉素和利福布汀。在一个实施方案中,克拉霉素以约2.5mg/kg至约21.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,克拉霉素以约3.5mg/kg至约20.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,克拉霉素以约4.5mg/kg至约19.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,克拉霉素以约5.5mg/kg至约18.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,克拉霉素以约6.5mg/kg至约17.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,利福布汀以约7.5mg/kg至约16.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,克拉霉素以约8.5mg/kg至约15.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,克拉霉素以约9.5mg/kg至约14.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,利福布汀以约10.5mg/kg至约13.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,利福布汀以约0.5mg/kg至约7.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,利福布汀以约1.5mg/kg至约6.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,利福布汀以约2.5mg/kg至约5.5mg/kg的日剂量施用。在一个实施方案中,该确定步骤包括在合适的时间段内的至少两个不同时间,使用基于核酸扩增的测试法来测量病毒负载。在一个实施方案中,使用合适的试验所确定的所述病毒复制的抑制或病毒负载的降低至少为10%。在一个实施方案中,所述个体是人。在一个实施方案中,所述丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。在一个实施方案中,所述丝状病毒是埃博拉病毒。

具体实施方式

[0038] 如本文所用,术语“药剂”是指具有药理学活性-药剂对个体的作用-的化合物。术语“药剂”、“化合物”和“药物”在本文中可互换使用。

[0039] “患者”或“个体”是指任何动物,例如灵长类动物。在一个实施方案中,灵长类动物是非人类灵长类动物。在一个实施方案中,灵长类动物是人类灵长类动物。可以使用本发明的方法和组合物来治疗任何动物。

[0040] 如本文所用,术语“协同效应”是指本发明的两种或更多种药剂的配合或相关作

用,使得组合作用大于每个单独作用的总和。在一个实施方案中,当作为治疗方案的一部分一起施用,本发明的药剂提供治疗性协同作用,而不伴随协同的副作用(例如但不限于交叉反应剂)。

[0041] 如本文所用,术语“治疗”是指施用本发明的一种或多种药剂以适度地抑制体外或体内病毒的复制,以适度地降低体外或体内细胞中病毒的负载,或者减少与患有病毒介导的疾病相关的至少一种症状。理想地,使用合适的试验所测定的病毒复制的抑制或病毒负载的降低至少为10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%。监测病毒复制的测定包括但不限于细胞病变病毒测定、报告病毒和报告细胞测定、病毒复制子测定和基因靶向病毒测定。在一个实施方案中,使用测量CD8T细胞介导的对病毒复制的抑制的测定来测量病毒复制的减缓或停止。可以使用对血浆样本进行基于核酸扩增的测试(NAT或NAAT)法和基于非核酸的测试法来进行病毒负载测试,以确定给定体积中病毒的数量,包括血浆和组织中的病毒RNA水平以及总数病毒DNA。或者,在某些实施方案中,训练有素的医生所观察到的治疗为在患有病毒介导的疾病的患者中症状得到相当可观的或实质的缓解。通常,通过降低RNA聚合速率、RNA翻译速率、蛋白质加工或修饰速率,或通过降低参与任何病毒复制步骤的分子的活性(例如蛋白质或由对病毒复制重要的病毒或宿主的基因组编码)来实现病毒复制的减少)。在一个实施方案中,术语“治疗”是指本发明的药剂抑制或压抑病毒如RNA病毒复制的能力。在一个实施方案中,术语“治疗”是指本发明的药剂或药剂在RNA病毒感染期间抑制细胞病变作用的能力。

[0042] “有效量”是指本发明的药剂以临床相关的方式单独或与其它治疗方案联合治疗患有病毒性疾病的患者所需的量(例如本文所述的任何病毒,包括埃博拉病毒或马尔堡病毒)。用于实施本发明的用于治疗由病毒引起的病症的药剂的足够的有效量根据给药方式、患者的年龄、患者的体重和患者的一般健康状况而变化。最终,开处方者将决定合适的用量和剂量方案。在本发明的组合疗法中,如果试剂以非组合(单一药剂)治疗方式施用,则试剂的有效量可以小于有效量。此外,有效量可以是本发明的联合疗法中的药剂的量,相对于由监管机构确定和批准的单独的每种药剂,该联合疗法在治疗患有病毒性疾病的患者方面是安全且有效的(例如美国食品药品监督管理局)。

[0043] “更有效”是指与治疗来比较的其他治疗相比,治疗具有更大的功效,或更少的毒性,更安全,更方便或更便宜。功效可以由熟练的从业者使用适合给定指示的任何标准方法测量。

[0044] “丝状病毒”是指属于纤丝病毒科(Filoviridae)家族的病毒。示例性的丝状病毒是埃博拉病毒和马尔堡病毒。

[0045] “埃博拉病毒”或“埃博拉病毒出血热”是由埃博拉病毒株中的一种感染引起的疾病。埃博拉病毒可能在人类和非人类灵长类动物(猴子,大猩猩和黑猩猩)中引起疾病。人类中的埃博拉疾病是由埃博拉病毒属中的五种病毒中的四种引起的。该四种病毒是邦地布优伊波拉病毒(BDBV)、苏丹病毒(SUDV)、科特迪瓦伊波拉病毒(TAFV),以及另外一种简称为埃博拉病毒(EBOV,以前称为扎伊尔埃博拉病毒)。第五种病毒,雷斯顿病毒(RESTV)被认为不会在人类中引起疾病,但在其他灵长类动物中引起疾病。这五种病毒与马尔堡病毒密切相关。马尔堡病毒病(MVD)是人类和非人类灵长类动物中一种严重的疾病,马尔堡病毒病由两

种马尔堡病毒(马尔堡病毒和拉夫病毒)之一引起。

[0046] 如本文所用,术语“合适的时间段”是指如下所述的时间段,即,从使用本公开的方法对诊断为ssRNA病毒感染的患者进行治疗(例如但不限于埃博拉病毒)时开始,包括整个治疗期间,直到患者由于与ssRNA病毒感染(例如但不限于埃博拉病毒)相关的症状减少或由于实验室诊断指示ssRNA病毒感染(例如但不限于埃博拉)受到控制而停止治疗。在一个实施方案中,合适的时间段是一(1)周。在一个实施方案中,合适的时间段在一(1)周和两(2)周之间。在一个实施方案中,合适的时间段是两(2)周。在一个实施方案中,合适的时间段在两(2)周和三(3)周之间。在一个实施方案中,合适的时间段为三(3)周。在一个实施方案中,合适的时间段在三(3)周和四(4)周之间。在一个实施方案中,合适的时间段为四(4)周。在一个实施方案中,合适的时间段在四(4)周和五(5)周之间。在一个实施方案中,合适的时间段为五(5)周。在一个实施方案中,合适的时间段在五(5)周和六(6)周之间。在一个实施方案中,合适的时间段为六(6)周。在一个实施方案中,合适的时间段在六(6)周和七(7)周之间。在一个实施方案中,合适的时间段为七(7)周。在一个实施方案中,合适的时间段在七(7)周至八(8)周之间。在一个实施方案中,合适的时间段是八(8)周。

[0047] 如本文所用,术语“细胞病变作用”是指由于病毒感染引起的细胞形态的变化。

[0048] 如本文所用,术语“细胞发病机制”或“发病机制”包括抑制宿主细胞基因表达,并且包括除了在微观水平上可见的那些变化之外还促成病毒发病的其它细胞变化。

[0049] 本文所用的术语“体外”是指在人工环境中进行的程序,例如但不限于在试管或细胞培养系统中。本领域技术人员将理解,例如,分离的SK酶可以在体外环境中与调节剂接触。或者,分离的细胞可以在体外环境中与调节剂接触。

[0050] 本文所用的术语“体内”是指在活体内进行的程序,例如但不限于人、猴子、小鼠、大鼠、兔、牛、马、猪、犬、猫科动物或灵长类。

[0051] 一些小病毒以单链DNA(ssDNA)分子携带其基因组。这些病毒具有简单的基因组:一种病毒核衣壳蛋白基因和另一种DNA复制酶基因。具有ssDNA基因组的病毒在宿主细胞中也面临严重的复制问题。当这些基因组被引入细胞时,这些基因组不能用于制备病毒蛋白质,因为唯一的转录模板是双链DNA。因此,感染后的第一步是使用宿主细胞DNA聚合酶将病毒ssDNA转化为dsDNA。在其中的一些病毒中,病毒DNA的3'末端折叠起来,并通过与内部序列的碱基配对形成dsDNA。以这种方式,引物被构建到基因组中,并且可以扩增3'末端以产生用作转录模板的dsDNA。将所得的转录物翻译成病毒蛋白,将复制的病毒DNA转化回ssDNA基因组,并将病毒粒子包装以用于输出。

[0052] RNA病毒可以根据其RNA的翻译意义或极性分为负义(-)和正义(+)或双向RNA病毒。正义病毒RNA与mRNA相似,因此可以被宿主细胞立即翻译。负义病毒RNA与mRNA互补,因此在翻译前必须通过RNA聚合酶转化为正义RNA。因此,正义病毒的纯化RNA可以直接引起感染,尽管它可能比整个病毒颗粒感染较少。负义病毒的纯化RNA本身不具有感染性,因为它需要转录成正义RNA;每个病毒粒子可以转录成数个正义RNA。双向RNA病毒类似于负义RNA病毒,除了它们也从正链转化基因之外。正链RNA病毒的实例包括但不限于脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒和回波病毒。负链RNA病毒的实例包括但不限于流感病毒、麻疹病毒和狂犬病病毒。

[0053] 最大的病毒家族是(-)ssRNA病毒家族。它们的病毒RNA基因组不能被直接翻译,而

是(-)链与需要产生和翻译成病毒蛋白的病毒mRNA互补。自然界已经产生了数百种不同的(-) ssRNA病毒,从麻疹和流感病毒到狂犬病病毒和埃博拉病毒。这类病毒的成员包括埃博拉病毒和流感病毒家族的成员。

[0054] 以前称为埃博拉病毒出血热的埃博拉是一种由埃博拉病毒毒株中的一种感染所引起的疾病。埃博拉病毒可能在人类和非人灵长类动物(猴子、大猩猩和黑猩猩)中引起疾病。人类中的埃博拉病是由埃博拉病毒属中的五种病毒中的四种引起的。这四种病毒是邦地布优伊波拉病毒(BDBV)、苏丹病毒(SUDV)、科特迪瓦伊波拉病毒(TAFV),以及一种简称为埃博拉病毒(EBOV,以前称为扎伊尔埃博拉病毒)。第五种病毒,雷斯顿病毒(RESTV)被认为不会引起人类疾病,但在其他灵长类动物中引起疾病。这五种病毒与马尔堡病毒密切相关。目前,已表明对埃博拉治疗有效果的具体治疗方法是不存在的。

[0055] 埃博拉病毒含有单链,非感染性RNA基因组。埃博拉病毒基因组长约19千碱基对长,含有序列为3'-UTR-NP-VP35-VP40-GP-VP30-VP24-L-5'-UTR的7种基因。五种不同的埃博拉病毒(BDBV、EBOV、RESTV、SUDV和TAFV)的基因组在序列和基因重叠的数量和位置上不同。一般来说,埃博拉病毒宽度为80纳米(nm),并且可以长达14,000nm。通常,埃博拉病毒的中值粒子长度范围为974至1,086nm(与马尔堡病毒相反,其中值粒子长度在795-828nm处测得),但在组织培养中已经检测到长达14,000nm的颗粒。

[0056] 病毒基质蛋白40(VP40)是病毒粒子、感染细胞中以及病毒核衣壳内部最丰富的蛋白质。核蛋白(NP)与病毒基因组相关联,并与聚合酶辅因子(VP35)、转录激活子(VP30)和RNA依赖的RNA聚合酶(L)一起组装成螺旋核壳(NC)。构成NC的病毒蛋白催化病毒基因组的复制和转录。NC组装也需要一种次要的病毒基质蛋白VP24。如果NP在细胞中单独表达,则它与细胞RNA一起形成松散的线圈状结构。当NP与VP24和VP35共同表达时,在细胞质中形成NC样结构,其在形态学上与在感染细胞中看到的NC样结构不能区分。已经显示VP24和病毒基质蛋白VP40降低了EBOV基因组的转录和复制效率,这表明VP24和VP40对于从转录和复制能力的NC转化为准备进行病毒装配的NC是重要的。即使单独表达,VP40在包膜的丝状病毒样颗粒(VLPs)的形成和释放中起作用。当VP40与NP、VP35和VP24共同表达时,NC样结构被纳入VLP中,这表明VP40和NP之间的直接相互作用对于募集NC样结构至出芽位点质膜是重要的。VP40和NP之间的相互作用也是形成冷凝的NC样结构所必需的。GP是表面糖蛋白,其在病毒粒子上形成尖峰,并且通过介导受体结合和融合在病毒进入细胞中起关键作用。

[0057] 埃博拉病毒生命周期从病毒粒子附着到特定细胞表面受体开始,随后将病毒粒子膜与细胞膜融合,同时将病毒核衣壳释放到胞质溶胶中。埃博病毒的结构糖蛋白(称为GP1, 2)负责病毒结合和感染靶细胞的能力。由L基因编码的病毒RNA聚合酶部分地揭开核壳,并将基因转录成正链mRNA,然后将其转化为结构蛋白和非结构蛋白。产生的最丰富的蛋白质是核蛋白,其细胞中的浓度决定了L从基因转录转变为基因组复制的时间。复制产生全长的正链抗原单体,其又转录为负链病毒后代基因组副本。新合成的结构蛋白和基因组在细胞膜内附近自组装和积聚。病毒从细胞中脱落,从他们发芽的细胞膜上获得包膜。成熟的后代粒子然后感染其他细胞重复该循环。埃博拉病毒遗传学由于其毒性而难以研究。

[0058] 埃博拉病毒是丝状病毒科家族中的丝状、包膜的负义RNA链病毒。埃博拉病毒的RNA依赖的RNA聚合酶与病毒基因组的病毒转录和复制所需的其他负链RNA病毒共有显著的序列同源性。然而,RNA依赖的RNA聚合酶需要宿主因子和病毒蛋白质协同完成复制和转录。

埃博拉病毒如此致命的原因之一是由于其能够规避免疫系统同时主动摧毁人体的能力,因此免疫系统不能聚集一致的努力来打击疾病。在感染期间,淋巴组织中的单核细胞/巨噬细胞是致命病毒的早期和持续的靶标。在病毒感染期间,大量的促炎细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)从感染的巨噬细胞分泌并引起内皮屏障的破坏。巨噬细胞和树突状细胞在诱导所观察到的埃博拉治疗出血热的临床特征方面起核心作用。分泌的细胞因子、趋化因子和其他介质改变血管功能,促进和招募炎症细胞的流入,包括额外的单核细胞/巨噬细胞到感染部位。从感染的巨噬细胞和树突状细胞中释放的病毒遍布全身中的相似细胞并扩散到许多器官中的实质细胞,导致多灶性组织坏死。宿主发展有效的适应性免疫应答的能力被大量的淋巴细胞凋亡减弱,细菌性败血症也出现了这种现象。埃博拉感染也诱导淋巴细胞凋亡,尽管病毒不能在淋巴细胞中复制。最近的研究表明,NK(天然杀伤)细胞和CD4⁺和CD8⁺淋巴细胞是受埃博拉感染的猕猴中被影响的主要细胞类型。

[0059] 显示症状(即有症状)的埃博拉受试者可以进行血液和/或组织检查以确认诊断有埃博拉,所述症状包括但不限于高烧、头痛、关节和肌肉酸痛、喉咙痛、虚弱、胃痛、嗜睡和食欲不振。没有显示症状(即无症状)的埃博拉受试者可进行血液和/或组织检查以确认诊断有埃博拉病毒。这些无症状的受试者可能在血液中具有标志物,表明它们携带疾病,但它们完全无症状。

[0060] 出现症状(即有症状)的ssRNA病毒感染的受试者可以进行血液和/或组织检查以证实诊断有ssRNA病毒感染,所述症状包括但不限于高烧、头痛、关节和肌肉酸痛、喉咙痛、虚弱、胃痛、嗜睡和食欲不振等症状。没有显示症状(即无症状)的ssRNA病毒感染的受试者可进行血液和/或组织检查以确认诊断有ssRNA病毒感染。这些无症状的受试者可能在血液中具有标志物,表明他们携带该疾病,但他们完全无症状。

[0061] 在一个实施方案中,可以在症状开始后几天内或根据本公开的治疗后,通过收集血液或其他体液样本并使用如下方法测试该样本以检测血液和其它体液中的病毒抗原或RNA,这些方法例如抗原捕获酶联免疫吸附测定(ELISA)、IgM ELISA(以确定受试者是否具有IgM抗体)、IgG ELISA(以确定受试者是否具有IgG抗体)、聚合酶链反应(PCR)或通过病毒分离。

[0062] 本公开内容识别具有抑制模型丝状病毒的活性的药剂和药剂的组合。本发明的特征在于用于治疗由丝状病毒介导的疾病(例如由埃博拉病毒或马尔堡病毒引起的疾病)的组合物和方法。

[0063] 在一个实施方案中,本公开描述了用于治疗患有丝状病毒介导的疾病的患者的方法,所述疾病例如由埃博拉病毒或马尔堡病毒引起。该方法包括以有效治疗患者的量向患者施用选自表1的试剂的第一药剂或其类似物。在一个实施方案中,所述方法还包括施用选自表1的试剂的第二药剂。在一个实施方案中,所述方法还包括施用选自表1的试剂的第三药剂。

[0064] 表1

	氟法齐明	利福布汀	克拉霉素
[0065]	溴夫定	芳基金刚烷 (Aryldamantane) 化合物	Upamostat

[0066] 当所述方法包括向患者施用多于一种活性剂时,所述试剂可以在7、6、5、4、3、2或1天内施用;在24、12、6、5、4、3、2或1小时内,在60、50、40、30、20、10、5或1分钟内;或基本上同时进行。本发明的方法可以包括通过口服、全身、胃肠外、局部、静脉内、吸入或肌内给药向患者施用一种或多种药剂。在一个实施方案中,本发明的方法包括通过口服给药给患者一种或多种药剂。

[0067] 在一个实施方案中,本公开描述了包含选自表1的试剂中的两种或更多种试剂的组合物。在一个实施方案中,两种或更多种试剂以如下所述的量存在,所述量为:当将试剂一起施用于患有丝状病毒介导的疾病(诸如由埃博拉病毒或马尔堡病毒引起的疾病)的患者时有效治疗患者的量。在一个实施方案中,组合物由活性成分和赋形剂组成,活性成分由选自表1的试剂中的两种或更多种试剂组成。

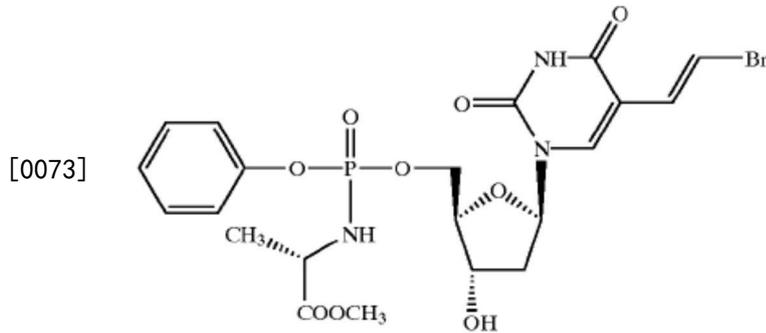
[0068] 可用于本发明的活性成分或试剂包括本文所描述的、以它们任何药学上可接受的形式存在的活性成分或试剂,所述药学上可接受的形式包括其异构体、盐、溶剂化物和多晶型物以及外消旋混合物和前药。

[0069] 根据本文所述的方面,本公开的治疗方案适用于抑制ssRNA病毒的病毒复制机制,并且还适合于抑制ssRNA病毒感染期间的细胞病变效应。

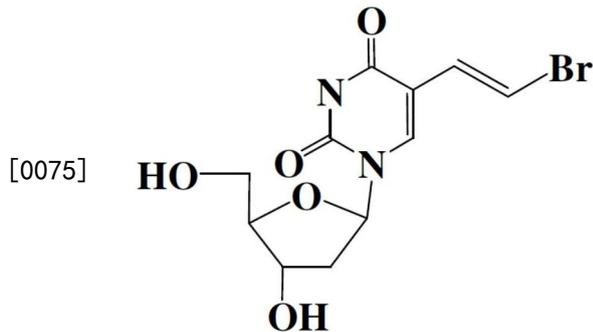
[0070] 小分子Hsps与大量对许多细胞过程至关重要的受体蛋白(client proteins)相互作用。例如,Hsp90与200多种多肽相互作用以调节其活性和/或半衰期。Hsp90、HspB1以及可能其他小分子Hsps都是细胞系统的全局调节者。Hsp90是负链病毒复制的主要因素,负责蛋白质正确折叠,细胞内处置,稳定蛋白质抵抗热应激,以及许多细胞生长和分化必需调节剂的蛋白水解转换。

[0071] 溴夫定(溴乙烯去氧尿苷或简写BVDU)与HspB1的N末端结构域中的两个苯丙氨酸残基(Phe29和Phe33)相互作用。药物的完整化学描述是(E)-5-(2-溴乙烯基)-2-脱氧尿苷。溴夫定是靶向两种病毒酶的核苷类似物:脱氧胸苷激酶和聚合酶。溴夫定能够并入病毒DNA中,然后阻断DNA聚合酶的作用,从而抑制病毒复制。本公开包括溴夫定的口服制剂可用于治疗性ssRNA病毒感染的方法。活性化合物是BVDU的5'-三磷酸酯,其在随后的磷酸化作用中由病毒胸苷激酶并且可能由核苷二磷酸激酶形成。溴夫定可以体外结合热应激蛋白HSPB1并抑制与其结合配偶体的相互作用。溴夫定具有针对HSP27、HSP70和HSP90的特性。

[0072] BVDU的前药形式的非限制性实例由式I表示:



[0074] 溴夫定由式2表示:



[0076] 本公开的固体口服制剂组合物包括(E)-5-(2-溴乙烯基)2'-脱氧尿苷(BVDU),其盐或受保护或前药形式的BVDU,以及至少一种常规载体,并且可以包括至少一种辅助材料。BVDU可以以能够在血液中有有效产生0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 浓度的量存在。

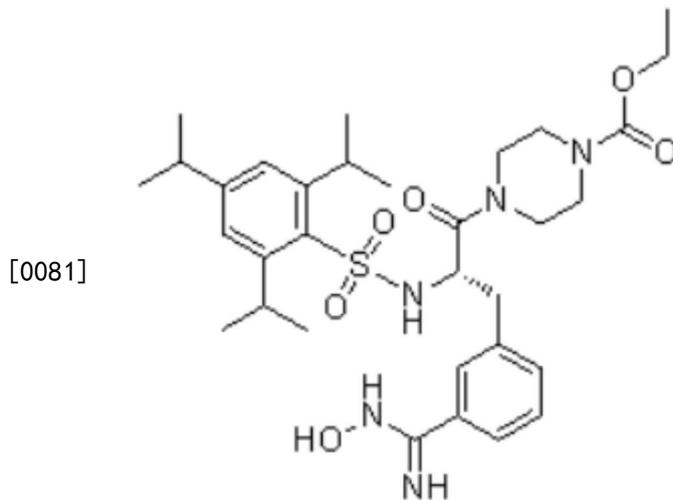
[0077] 根据本文所述的方面,公开了一种组合物,其包含溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或以受保护或前药形式中的BVDU,其中溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或以受保护或前药形式中的BVDU以如下所述的量存在,所述量为:当被施用于患有丝状病毒介导的疾病的患者时有效治疗患者的量。在一个实施方案中,该病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。

[0078] 根据本文所述的方面,用于治疗患有丝状病毒介导的疾病的方法包括向患者施用组合物,所述组合物包含以有效治疗患者的量存在的溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式中的BVDU。在一个实施方案中,该病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。

[0079] Upamostat (“WX-671”或“Mesupron”)抑制尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)系统。Upamostat是丝氨酸蛋白酶抑制剂。口服后,将丝氨酸蛋白酶抑制剂WX-671转化为活性N α -(2,4,6-三异丙基苯基磺酰基)-3-脒基-(L)-苯丙氨酸-4-乙氧羰基哌嗪(“WX-UK1”),其抑制数种丝氨酸蛋白酶,尤其是uPA。丝氨酸蛋白酶抑制剂upamostat可潜在地抑制病毒RNA的复制。包括upamostat的本发明的口服制剂可用于治疗性ssRNA病毒感染的方法。该药物的完整化学描述是(S)-4-(3-(3-(N-羟基甲脒基)苯基)-2-(2,4,6-三异丙基苯基磺酰氨基)丙酰基)哌嗪-1-羧酸乙酯。在本公开的一个实施方案中,upamostat以约0.5至约1.1mg/kg的剂量口服施用。在一个实施方案中,upamostat以约200mg至400mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中,upamostat以约150mg至550mg的日剂量口服施用。在一个实施方案中,upamostat以约200mg至550mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中,upamostat以约250mg至550mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中,upamostat以约300mg至550mg

之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约350mg至550mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约400mg至550mg的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约450mg至550mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约500mg至550mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约200mg至550mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约200mg至500mg的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约200mg至450mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约200mg至350mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约200mg至300mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约200mg至250mg的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约500mg至1000mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约750mg至1000mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约500mg至750mg之间的日剂量口服施用。

[0080] Upamostat由式3表示:



式 3

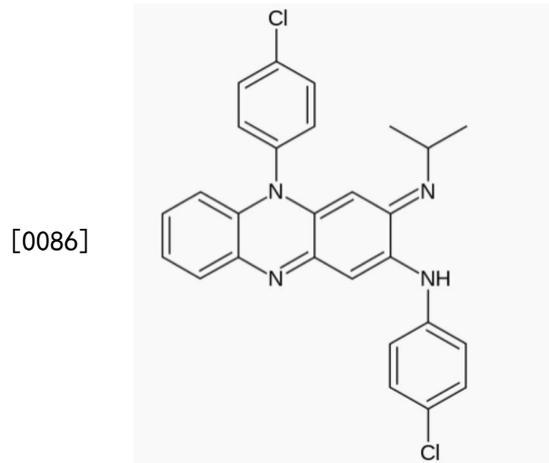
[0082] 在本公开的一个实施方案中, upamostat以约0.5至约1.1mg/kg的剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约200mg至400mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约150mg至550mg的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约200mg至550mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约250mg至550mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约300mg至550mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约350mg至550mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约400mg至550mg的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约450mg至550mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约500mg至550mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约200mg至550mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约200mg至500mg的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约200mg至450mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约200mg至350mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约200mg至300mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约200mg至250mg的日剂量口服施用。在一个实施方案中, upamostat以约500mg至1000mg之间的日剂量口服施用。

用。在一个实施方案中,upamostat以约750mg至1000mg之间的日剂量口服施用。在一个实施方案中,upamostat以约500mg至750mg之间的日剂量口服施用。

[0083] 氯法齐明(clofazimine)是一种在组织中积累至非常高的浓度的氯苯吩嗪(riminophenazine)化合物。氯法齐明可通过诱导宿主细胞凋亡来抑制细菌生长。使用氯法齐明的治疗可能导致细胞核内高度浓缩的染色质,这表明巨噬细胞正经历细胞凋亡。巨噬细胞负责一系列有效免疫调节活性的生物化学产品。另外,氯法齐明可以刺激各种网状内皮细胞吞噬细胞的活性。细胞,主要是单核细胞和巨噬细胞,积聚在淋巴结和脾脏、结缔组织和肝脏、肺和中枢神经系统(小胶质细胞)中。单核吞噬细胞系统是体液和细胞介导免疫的组成部分,并对微生物(包括分枝杆菌、真菌和病毒)具有重要作用。

[0084] 根据本文所述的方面,公开了一种组合物,其包含氯法齐明,其中氯法齐明以如下所述的量存在,所述量为:当给患有丝状病毒介导的疾病的患者施用时有有效治疗患者的量。在一个实施方案中,该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。根据本文所述的方面,用于治疗患有丝状病毒介导的疾病的方法包括向该患者施用包含有效治疗患者量的氯法齐明的组合物。在一个实施方案中,该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。

[0085] 在一个实施方案中,氯法齐明每天的剂量为约15mg/天至约120mg/天,直至痊愈。在一个实施方案中,氯法齐明的最大剂量为80-120mg/天,直至痊愈。在一个实施方案中,氯法齐明作为50mg片剂每天口服施用两次。在一个实施方案中,氯法齐明作为100mg片剂每天口服施用一次。在一个实施方案中,氯法齐明作为固体口服剂型的组分每天施用最多六次,该固体口服剂型包含每剂型10mg至16mg的氯法齐明。在一个实施方案中,用于治疗ssRNA病毒感染(例如埃博拉病毒)的方法包括伴随地施用:i)至多120mg/天的口服氯法齐明剂型,ii)至多450mg/天的口服利福布汀剂型,iii)至多1000mg/天的克拉霉素作为静脉内输注或固体口服剂型,以及iv)至多600mg/天的口服剂型,该口服剂型包含溴夫定、溴夫定的活性代谢物、其盐或受保护的或前药形式的BVDU,其中所述施用持续一段时间,直到受试者是没有并且清除诸如埃博拉病毒的ssRNA病毒感染。氯法齐明由式4表示:



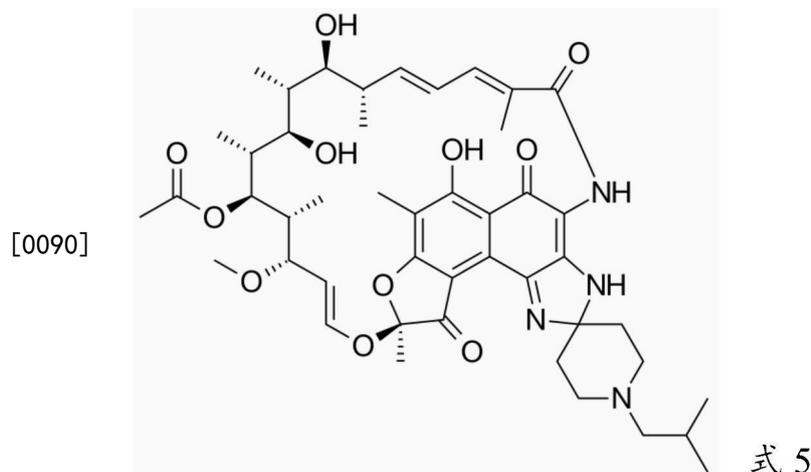
式 4

[0087] 诸如埃博拉病毒之类的ssRNA病毒感染诱导大量的淋巴细胞凋亡,其被认为阻止功能性适应性免疫应答的发生。利福布汀可能有效抑制ssRNA病毒感染的细胞病变效应,如破坏T淋巴细胞的埃博拉病毒。利福布汀通过抑制RNA合成(转录)来干扰RNA复制机制,并因此启动新一轮的DNA复制。

[0088] 根据本文所述的方面,公开了一种组合物,其包含利福布汀,其中利福布汀以当被

施用至患有丝状病毒介导的疾病的患者时有效治疗患者的量存在。在一个实施方案中,该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。根据本文所述的方面,用于治疗患有丝状病毒介导的疾病的患者的方法包括向该患者施用含有有效治疗该患者的量的利福布汀的组合物。在一个实施方案中,该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。

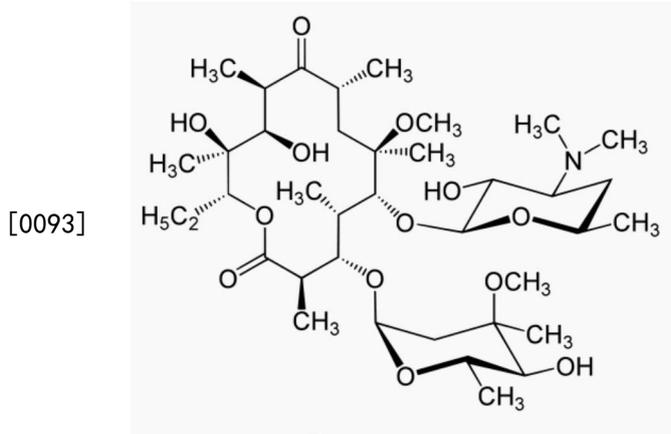
[0089] 在一个实施方案中,利福布汀每天的剂量为约80mg/天至约480mg/天。在一个实施方案中,利福布汀的最大剂量为480mg/天,直至痊愈。在一个实施方案中,利福布汀作为150mg片剂每天口服施用两次。在一个实施方案中,利福布汀作为300mg片剂每天口服施用一次。在一个实施方案中,利福布汀作为固体口服剂型的组分每天最多施用6次,所述固体口服剂型包含每剂型45mg至60mg的利福布汀。在一个实施方案中,用于治疗ssRNA病毒感染(例如埃博拉病毒)的方法包括伴随地施用:i)至多450mg/天的口服利福布汀剂型,ii)至多120mg/天的口服氯法齐明剂型,iii)至多1000mg/天的克拉霉素作为静脉内输注或固体口服剂型,以及iv)至多600mg/天的口服剂型,其包含溴夫定、溴夫定的活性代谢物、其盐、或受保护的或前药形式的BVDU。利福布汀由式5表示:



[0091] 根据本文所述的方面,公开了一种包含克拉霉素的组合物,其中克拉霉素以当被施用至患有丝状病毒介导的疾病的患者时有效治疗患者的量存在。在一个实施方案中,该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。根据本文所述的方面,用于治疗患有丝状病毒介导疾病的患者的方法包括向患者施用含有有效治疗患者的量的克拉霉素的组合物。在一个实施方案中,该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。

[0092] 在一个实施方案中,克拉霉素每天的剂量为约180mg/天至约1000mg/天,直至痊愈。在一个实施方案中,克拉霉素的最大剂量为980-1000mg/天,直到痊愈。在一个实施方案中,使用约2mg/ml的溶液浓度作为静脉内(IV)输注施用两剂500mg克拉霉素。将每日1克的克拉霉素作为静脉内(IV)输注施用两天至五天的时间段。在一个实施方案中,将每日1克的克拉霉素作为静脉内(IV)输注施用三天的时间段。在一个实施方案中,克拉霉素作为500mg片剂每天口服施用两次。在一个实施方案中,克拉霉素作为固体口服剂型的组分施用,该口服固定剂型包含每剂型95mg至125mg的克拉霉素。固体剂型可以每天施用至多十二次。在一个实施方案中,用于治疗ssRNA病毒感染(例如埃博拉病毒)的方法包括静脉内施用每天1克的克拉霉素持续第一时间段,例如2天至5天,然后口服施用每天1克的克拉霉素持续第二个时间段,例如从第一个时间段结束直到受试者没有并清除ssRNA病毒感染,如埃博拉病毒。在一个实施方案中,用于治疗ssRNA病毒感染(例如埃博拉病毒)的方法包括伴随地施用:i)

至多1克/天的克拉霉素, ii) 至多600mg/天的口服剂型, 其包含溴夫定、溴夫定的活性代谢物、其盐或被保护或前药形式的BVDU, iii) 至多120mg/天的口服氯法齐明剂型, 和iv) 至多450mg/天的口服利福布汀剂型, 其中施用一段时间, 直到受试者没有并且清除ssRNA病毒感染, 例如埃博拉病毒。克拉霉素由式6表示:



式 6

[0094] 促炎细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-12和IFN- γ 增加血管通透性, 促进血管渗漏和炎症部位中嗜中性粒细胞的募集并刺激急性时相蛋白质的生成。在临床状态下, 它们会引起发烧或体温过低以及周围休克。在动物模型中克拉霉素与氯法齐明和/或利福布汀的共同施用特异性地有效减少促炎细胞因子如TNF- α 和IL-6。在病毒感染期间, 巨噬细胞分泌大量的促炎细胞因子如TNF- α 。上述药物的组合可以有效抑制促炎细胞因子, 降低血管内皮细胞的通透性, 这有利于病毒进入内皮细胞。

[0095] 克拉霉素是一种有效的免疫调节剂。利福布汀可增强克拉霉素的抗菌和细胞间作用。此外, 作为免疫调节剂的克拉霉素可以对患有败血症 (如有时出现于ssRNA病毒感染例如埃博拉病毒感染中) 的患者具有相当大的功效。在一个实施方案中, 克拉霉素作为固体口服剂型的成分口服施用至受试者。在一个实施方案中, 克拉霉素作为静脉内输注施用于受试者。在一个实施方案中, 克拉霉素可以作为静脉内输注并结合溴夫定 (BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护的或前药形式的BVDU的口服剂型施用于受试者。在一个实施方案中, 克拉霉素可以作为静脉内输注并结合upamostat的口服剂型施用于受试者。

[0096] 根据本文所述的方面, 公开了包含利福布汀和克拉霉素的组合物, 其中利福布汀和克拉霉素以当一起施用于患有丝状病毒介导的疾病的患者时可有效治疗患者的量存在。在一个实施方案中, 该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。根据本文所述的方面, 用于治疗患有丝状病毒介导疾病的患者的方法包括以有效治疗该患者的量向患者施用包含利福布汀和克拉霉素的组合物。在一个实施方案中, 该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。

[0097] 根据本文所述的方面, 公开了包含氯法齐明、利福布汀和克拉霉素的组合物, 其中氯法齐明、利福布汀和克拉霉素以当一起施用至患有丝状病毒介导的疾病的患者时可有效治疗患者的量存在。在一个实施方案中, 该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。根据本文所述的方面, 用于治疗患有丝状病毒介导疾病的患者的方法包括以有效治疗患者的量向患者施用包含氯法齐明、利福布汀和克拉霉素的组合物。在一个实施方案中, 该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。

[0098] 在一个实施方案中, 利福布汀、克拉霉素和氯法齐明作为单一固体口服剂型施用。

在一个实施方案中,本公开的固体口服剂型包含利福布汀、克拉霉素、氯法齐明和药学上可接受的载体,其中氯法齐明的量相对于克拉霉素的量为5-18%w/w(例如7-16%、9-14%、9-12%、10-15%或0-11%w/w)和相对于利福布汀的量是10-25%w/w(例如,12-25%、12-23%、15-25%、15-23%、18-25%、18-23%、20-25%、20-23%或21-23%)。

[0099] 在一个实施方案中,本公开的固体口服剂型包含8-10:18-20:1-2.5w/w/w比例的利福布汀、克拉霉素和氯法齐明(例如,8.5-9.5:18.5-19.5:1.5-2.5w/w/w比例或9:19:2的比例,其中每个变量自由地变化 ± 0.5 或0.25)。在一个实施方案中,本公开的固体口服剂型包含约9:19:2w/w/w比例的利福布汀、克拉霉素和氯法齐明,其中每个变量可自由地变化 ± 2 、1、0.5或0.25(例如,9 ± 0.5 :19 ± 5 :2 ± 0.5)。例如在一个实施方案中,本公开的固体口服剂型包含90mg利福布汀(± 30 、20、10、5、2或1mg)、190mg克拉霉素(± 60 、40、20、10、5、2或1mg)和20mg氯法齐明(± 10 、7、5、2或1mg)。在一个实施方案中,本公开的固体口服剂型包含45mg利福布汀(± 15 、10、7、5、2或1mg)、95mg克拉霉素(± 30 、20、10、5、2或者1mg)和10mg氯法齐明(± 6 、5、2或1mg)。

[0100] 在实施方案中,本公开的固体口服剂型还包含可提高一种或多种活性成分的生物利用度的吸收促进剂。吸收促进剂的量可以相对于氯法齐明的量在300-700%w/w之间,包含400-600%或450-550%或475-525%。在某些实施方案中,吸收促进剂是聚乙二醇(PEG),例如平均分子量在200至20,000之间,包括1000-15000或5000-12000或7000-9000或7500-8500之间的聚乙二醇,例如PEG8000)。

[0101] 在实施方案中,本公开的固体口服剂型还包含一种或多种另外的赋形剂,例如200型MCC-Tabulose、硬脂酸镁、SLS-Emal10Pw HD、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯80)或其组合,包括所有这些。在一些情况下,本组合物包括聚乙二醇和聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯80),其中聚山梨醇酯的量相对于氯法齐明的量为30-120%w/w(例如50-100%,50-85%,或60-75%)。

[0102] 在一个实施方案中,本公开的固体口服剂型还包含一种或多种另外的赋形剂,例如微晶纤维素(MCC) **TABULOSE®SC 200**,硬脂酸镁,月桂基硫酸钠(SLS) **EMAL® 10Pw HD**,聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯80)或其组合,包括所有这些。在一些情况下,本组合物包括聚乙二醇和聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯80),其中聚山梨醇酯的量相对于氯法齐明的量为30-120%w/w(例如50-100%,50-85%,或60-75%)。

[0103] 在一个实施方案中,本公开的固体口服剂型以包含粉末形式的活性物质的胶囊或片剂的形式提供。在一个实施方案中,本公开的固体口服剂型为包含微囊化形式的活性物质的胶囊或片剂的形式。在一个实施方案中,本公开的固体口服剂型是含有微粒形式的活性物质的胶囊或片剂的形式。

[0104] 在一个实施方案中,本公开的固体口服剂型可以片剂的形式获得,所述片剂包含粉末形式的利福布汀、克拉霉素和氯法齐明中的至少一种。在某些情况下,利福布汀、克拉霉素和氯法齐明中的两种或全部为粉末形式。在一个实施方案中,本公开的固体口服剂型为片剂或胶囊的形式,其包含微囊化形式的利福布汀、克拉霉素和氯法齐明中的至少一种。在一些情况下,利福布汀、克拉霉素和氯法齐明中的两种或全部是微囊化形式。在一个实施方案中,本公开的固体口服剂型是片剂或胶囊的形式,其包含粉末形式的利福布汀、克拉霉素和氯法齐明中的至少一种,其余的试剂以微胶囊形式存在。在一个实施方案中,本公开的

固体口服剂型是片剂或胶囊的形式,其包含微粒体形式的利福布汀、克拉霉素和氯法齐明中的一种或多种。在一个实施方案中,本公开的固体口服剂型为包含在胶囊内的利福布汀、克拉霉素和氯法齐明中的一种或多种的片剂形式,或者为包含在片剂内的利福布汀、克拉霉素和氯法齐明中的一种或多种的胶囊形式,或者为在含有其它试剂的外胶囊中含有利福布汀、克拉霉素和氯法齐明中的一种或多种的胶囊形式,或上述的任意组合。在一个实施方案中,本公开的固体口服剂型包含在含有克拉霉素和氯法齐明的外胶囊内的含有利福布汀的内胶囊,其中克拉霉素和氯法齐明可以以粉末状、微胶囊或微粒形式存在。

[0105] 令人惊讶的是,本文公开的多种药物的联合用药包括但不限于将溴夫定与氯法齐明、利福布汀、克拉霉素或upamostat中的至少一种联合用药,这种联合用药可以抑制ssRNA病毒感染的复制机制,从而阻碍、抑制或预防病毒感染。

[0106] 令人惊讶的是,本文公开的多种药物的联合用药包括但不限于将溴夫定与氯法齐明、利福布汀、克拉霉素或upamostat中的至少一种联合用药,这种联合用药可以抑制ssRNA病毒感染的复制机制,从而阻碍、抑制或预防病毒感染。

[0107] 令人惊奇的是,本文公开的多种药物的联合用药包括但不限于将溴夫定与氯法齐明、利福布汀、克拉霉素或upamostat中的至少一种联合用药,可以抑制ssRNA病毒感染的细胞病变效应,从而阻碍、抑制或预防退行性变化或异常。

[0108] 根据本文所述的方面,公开了包含利福布汀、克拉霉素和溴夫定的组合物,其中利福布汀、克拉霉素和溴夫定以当其一起施用于患有丝状病毒介导的疾病的患者时可有效治疗患者的量存在。在一个实施方案中,该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。

[0109] 根据本文所述的方面,用于治疗患有丝状病毒介导疾病的患者的方法包括以有效治疗患者的量向患者施用包含利福布汀、克拉霉素和溴夫定的组合物。在一个实施方案中,该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。

[0110] 根据本文所述的方面,用于治疗患有ssRNA病毒感染的受试者的方法包括联合施用治疗有效量的溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护的或前体药物形式的BVDU;治疗有效量的利福布汀;和治疗有效量的克拉霉素。

[0111] 根据本文所述的方面,用于治疗具有ssRNA病毒感染的受试者的方法包括如下所述的联合用药:口服施用含有治疗有效量的溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式的BVDU的片剂;口服施用包含利福布汀的胶囊或片剂;以及口服施用包含克拉霉素的胶囊或片剂,其中利福布汀和克拉霉素可以存在于相同的胶囊或片剂中。

[0112] 根据本文所述的方面,用于治疗患有ssRNA病毒感染的受试者的方法包括如下联合用药:口服施用治疗有效量的溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护的或前药形式的BVDU一段合适的时间;以及施用治疗有效量的氯法齐明、利福布汀或克拉霉素中的至少一种一段合适的时间。在一个实施方案中,对成人而言,治疗有效量的BVDU为至多600mg/天。在一个实施方案中,600mg以单次口服剂型每天施用一次。在一个实施方案中,600mg以150mg单次口服剂型施用,每天服用四次。在一个实施方案中,对成人而言,治疗有效量的BVDU为至多500mg/天。在一个实施方案中,500mg以单次口服剂型每天施用一次。在一个实施方案中,500mg以125mg单次口服剂型施用,每天服用四次。在一个实施方案中,对于成人而言,氯法齐明的治疗有效量为每日约50mg至约300mg。在一个实施方案中,氯法齐明作为固体剂型每天口服施用一次或多次。在一个实施方案中,对于成人而言,利福布汀的

治疗有效量为每日约45mg至约480mg。在一个实施方案中,利福布汀作为固体剂型每天口服施用一次或多次。在一个实施方案中,对于成人而言,氯法齐明的治疗有效量为每日约50mg至约300mg。在一个实施方案中,氯法齐明作为固体剂型每天口服施用一次或多次。

[0113] 根据本文所述的方面,用于治疗患有ssRNA病毒感染的受试者的方法包括如下联合用药:口服施用治疗有效量的溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护的或以前药形式的BVDU一段合适的时间;口服施用治疗有效量的固体口服剂型一段合适的时间,所述固体剂型包含氯法齐明或利福布汀中的至少一种;以及以静脉内输注施用治疗有效量的克拉霉素一段合适的时间。在一个实施方案中,对成人而言,治疗有效量的BVDU为至多600mg/天。在一个实施方案中,600mg作为单次口服剂型每天施用一次。在一个实施方案中,600mg以150mg单次口服剂型施用,每天服用四次。在一个实施方案中,对成人而言,治疗有效量的BVDU为至多500mg/天。在一个实施方案中,500mg作为单次口服剂型每天施用一次。在一个实施方案中,500mg以125mg单次口服剂型施用,每天服用四次。在一个实施方案中,对于成人而言,治疗有效量的克拉霉素为每天最多1克。在一个实施方案中,使用约2mg/ml的溶液浓度作为IV输注施用两剂500mg克拉霉素。克拉霉素每日1克可作为IV输注施用两到五天的时间段。在一个实施方案中,克拉霉素每天1克可以作为静脉内输注施用三天。在一个实施方案中,对于成人而言,每日治疗有效量的利福布汀为至多480mg。在一个实施方案中,利福布汀每天作为片剂口服施用一次或多次。在一个实施方案中,利福布汀作为固体口服剂型的组分施用,该固定剂型包含每剂型45mg至60mg的利福布汀。包含45mg至60mg利福布汀的固体剂型可以每天施用至多十二次。在一个实施方案中,对于成人而言,治疗有效量的氯法齐明每天为约50mg至约300mg。在一个实施方案中,氯法齐明作为固体剂型每天口服施用一次或多次。在一个实施方案中,氯法齐明作为固体口服剂型的组分施用,该固体剂型包含每剂量10mg至16mg的氯法齐明。

[0114] 根据本文所述的方面,用于治疗患有ssRNA病毒感染的受试者的方法包括如下联合用药:口服施用治疗有效量的溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护的或以前药形式的BVDU一段合适的时间;以及作为静脉内输注施用治疗有效量的克拉霉素一段合适的时间。在一个实施方案中,对成人而言,治疗有效量的BVDU为至多600mg/天。在一个实施方案中,600mg作为单次口服剂型每天施用一次。在一个实施方案中,600mg以150mg单次口服剂型施用,每天服用四次。在一个实施方案中,对成人而言,治疗有效量的BVDU为至多500mg/天。在一个实施方案中,500mg作为单次口服剂型每天施用一次。在一个实施方案中,500mg以125mg单次口服剂型施用,每天服用四次。在一个实施方案中,对于成人而言,克拉霉素的治疗有效量为至多每天1克。静脉注射(IV)输注施用克拉霉素。在一个实施方案中,使用约2mg/ml的溶液浓度作为IV输注施用两剂500mg克拉霉素。克拉霉素每日1克可作为IV输注施用两天到五天的时间段。在一个实施方案中,克拉霉素每天1克可以作为静脉内输注施用三天。

[0115] 根据本文所述的方面,用于治疗患有ssRNA病毒感染的受试者的方法包括如下联合用药:口服施用治疗有效量的溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护的或以前药形式的BVDU一段合适的时间;口服施用治疗有效量的包含克拉霉素的固体口服剂型一段合适的时间;口服施用治疗有效量的包含利福布汀的固体口服剂型一段合适的时间;以及口服施用治疗有效量的包含氯法齐明的固体口服剂型一段合适的时间。在一个实施方案

中,对成人而言,治疗有效量的BVDU为至多600mg/天。在一个实施方案中,600mg作为单次口服剂型每天施用一次。在一个实施方案中,600mg以150mg单次口服剂型施用,每天服用四次。在一个实施方案中,对成人而言,治疗有效量的BVDU为至多500mg/天。在一个实施方案中,500mg作为单次口服剂型每天施用一次。在一个实施方案中,500mg以125mg单次口服剂型施用,每天服用四次。在一个实施方案中,对于成人而言,治疗有效量的克拉霉素为每天至多1克。在一个实施方案中,克拉霉素作为500mg片剂每天口服施用两次。在一个实施方案中,对于成人而言,治疗有效量的利福布汀为每日至多480mg。在一个实施方案中,利福布汀每天作为片剂口服施用一次或多次。在一个实施方案中,利福布汀作为固体口服剂型的组分施用,该固体口服剂型包含每剂型45mg至60mg的利福布汀。包含45mg至60mg利福布汀的固体剂型每天可以施用至多十二次。在一个实施方案中,对于成人而言,治疗有效量的氯法齐明为每天约50mg至约300mg。在一个实施方案中,氯法齐明作为固体剂型每天口服施用一次或多次。在一个实施方案中,氯法齐明作为固体口服剂型的组分施用,该固体口服剂型包含每剂量10mg至16mg的氯法齐明。

[0116] 在一个实施方案中,氯法齐明和溴夫定作为固体剂型每天口服施用一次或多次。在一个实施方案中,氯法齐明、利福布汀和溴夫定作为固体剂型每天口服施用一次或多次。在一个实施方案中,利福布汀和溴夫定作为固体剂型每天口服施用一次或多次。在一个实施方案中,克拉霉素、利福布汀和溴夫定作为固体剂型每天口服施用一次或多次。在一个实施方案中,克拉霉素,氯法齐明和溴夫定作为固体剂型每天口服施用一次或多次。在一个实施方案中,upamostat、氯法齐明和溴夫定作为固体剂型每天口服施用一次或多次。在一个实施方案中,upamostat、利福布汀、氯法齐明和溴夫定作为固体剂型每天口服施用一次或多次。在一个实施方案中,upamostat、利福布汀和溴夫定作为固体剂型每天口服施用一次或多次。在一个实施方案中,upamostat、利福布汀、克拉霉素和溴夫定作为固体剂型每天口服施用一次或多次。在一个实施方案中,upamostat、溴夫定,克拉霉素和氯法齐明作为固体剂型每天口服施用一次或多次。在一个实施方案中,upamostat、溴夫定、克拉霉素、利福布汀和氯法齐明作为固体剂型每天口服施用一次或多次。

[0117] 在一个实施方案中,利福布汀、克拉霉素和氯法齐明以单一固体口服剂型施用。在某些情况下,利福布汀、克拉霉素和氯法齐明以如下所述的量每天联合用药一次,持续治疗的第一时间段(例如,1-3周,包括1周、2周或3周),所述量为:(i) 80-100mg利福布汀(例如85-95mg或90mg \pm 1.5mg), (ii) 180-200mg克拉霉素(例如185-195mg或190mg \pm 2mg), 和 (iii) 15-25mg氯法齐明(例如17-23mg或20 \pm 1mg)。该方法可以进一步包括使利福布汀、克拉霉素和氯法齐明的量线性增加同时保持8-10:18-20:1-2.5w/w/w的比例(例如,8.5-9.5:18.5-19.5:1.5-2.5w/w/w的比例或9:19:2的比例,其中每个变量可以自由地变化 \pm 0.5或0.25的比例)的步骤,该步骤持续治疗的第二时间段(例如4-10周)。在一个实施方案中,利福布汀、克拉霉素和氯法齐明的线性增加量在治疗的第二时间段期间不超过(i) 420-480mg利福布汀(例如,440-460mg或450mg), 920-980mg克拉霉素(例如,940-960mg或950mg), 和 (iii) 80-120mg氯法齐明(例如,90-110mg或100mg)。在某些情况下,利福布汀、克拉霉素和氯法齐明的线性增加量包括:a) (i) 160-200mg利福布汀(例如,170-190mg或180mg \pm 2mg), (ii) 360-400mg克拉霉素(例如370-390mg或380mg \pm 2mg), 和 (iii) 30-50mg氯法齐明(例如,35-45mg或40mg \pm 1mg), 每天一次,持续两周;b) (i) 250-290mg利福布汀(例如260-280mg或

270mg±2mg), (ii) 550-590mg 克拉霉素 (例如560-580mg或570±2mg), 和 (iii) 50-70mg 氯法齐明 (例如55-65mg或60mg±1.5mg), 每天一次, 持续两周; c) (i) 340-380mg 利福布汀 (例如350-370mg或360mg±2mg), (ii) 740-780mg 克拉霉素 (例如750-770mg或760mg±2mg), 和 (iii) 60-100mg 氯法齐明 (例如70-90mg或80mg±1.5mg), 每天一次, 持续两周; 和d) (i) 420-480mg 利福布汀 (例如, 440-460mg或450mg±2mg), (ii) 920-980mg 克拉霉素 (例如940-960mg或950mg±2mg), 和 (iii) 80-120mg 氯法齐明 (例如, 90-110mg或100mg±1.5mg), 每天一次, 持续一周。在某些实施方案中, 该方法在上述步骤d) 之后还包括同时共同施用 (i) 420-480mg 利福布汀 (例如, 440-460mg或450mg±2mg), (ii) 920-980mg 克拉霉素 (如940-960mg或950mg±2mg), 和 (iii) 80-120mg 氯法齐明 (如90-110mg或100mg±1.5mg), 每天一次, 持续治疗的第三时间段。在一些实施方案中, 治疗的第三时间段是1、2、4、6、8、12周; 3、6或12个月或更长时间。在一个实施方案中, 治疗的第三时间段持续到与ssRNA病毒感染相关的症状减轻或由于实验室诊断指示ssRNA病毒疾病受到控制。

[0118] 在一个实施方案中, 单一固体口服剂型包括利福布汀; 克拉霉素; 氯法齐明; 吸收促进剂; 和药学上可接受的载体, 其中所述药物组合物是固体口服剂型, 其中所述吸收促进剂相对于氯法齐明的量为300%至700%w/w, 并且其中氯法齐明的量相对于克拉霉素的量为10-15%w/w, 相对于利福布汀的量为20-25%w/w。

[0119] 在一个实施方案中, 单一固体口服剂型包括利福布汀; 克拉霉素; 氯法齐明; 聚乙二醇; 和药学上可接受的载体, 其中所述药物组合物是固体口服剂型, 其中所述聚乙二醇 (i) 的平均分子量为1000-15000道尔顿, 以及 (ii) 相对于利福布汀的量为300%至700%w/w, 并且其中氯法齐明的量相对于克拉霉素的量为10-15%w/w, 并且相对于利福布汀的量为20-25%w/w。

[0120] 小分子热休克蛋白 (小分子Hsps) 是应激诱导的分子伴侣, 其作为对多肽的保持者 (holdases) 而发挥作用, 所述多肽在应激条件下失去了它们的折叠, 或因此在其编码序列中突变。因此, 为细胞提供了细胞保护, 以防止由损伤的蛋白质介导的有害作用。这些伴侣也响应于蛋白质构象和炎性疾病和癌症病理学而高度表达。通过其磷酸低聚组织的特异性和可逆修饰, 小分子Hsps可以伴随适当的受体蛋白, 以给细胞提供针对不同类型的损伤或病理状况的抗性。通过帮助细胞更好地应对其病理状态, 它们的表达可以是有益的, 例如在以病理性细胞变性为特征的疾病中, 或者当它们是肿瘤细胞存活所必需的时它们的表达是有害的。此外, 小分子Hsps被细胞主动释放, 并且可以作为具有取决于病理学的双重作用的免疫原性分子。5个Hsps家族由应激诱导: 70kDa (HspA-Hsp70) 家族, 20-30kDa (HspB-小分子Hsps, sHsps) 家族, 90kDa (HspC-Hsp90) 家族, 60kDa (HspD-Hsp60) 家族和HspH (大分子Hsps) 家族

[0121] 已经显示本发明的芳基金刚烷化合物能够在体外选择性抑制SK2活性。不受理论的束缚, 据信, 鞘氨醇激酶 (SK) 的抑制可能损害病毒蛋白表达和感染性病毒产生, 所述感染性病毒通过表达作为埃博拉病毒和马尔堡病毒的受体的细胞蛋白的细胞而产生。根据本文所述的方面, 公开了一种包含芳基金刚烷化合物的组合物, 其中芳基金刚烷化合物以当给患有丝状病毒介导的疾病的患者施用时有有效治疗患者的量存在。在一个实施方案中, 该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。根据本文所述的方面, 用于治疗患有丝状病毒介导疾病的患者的方法包括向患者施用含有有效治疗患者的量的芳基金刚烷化合物的组合物。在

一个实施方案中,该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。

[0122] 符号“-”一般代表链中两个原子之间的键。因此 $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(R}_1\text{)-CH}_3$ 表示2-取代-1-甲氧基丙烷化合物。此外,符号“-”表示取代基与化合物的连接点。因此,例如芳基($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基-表示在烷基部分连接到化合物上的烷基芳基基团,例如苄基。

[0123] 当指示多个取代基连接到结构时,应当理解,取代基可以相同或不同。因此,例如“任选被1、2或3个 R_q 基团取代的 R_m ”表示 R_m 被1、2或3个 R_q 基团取代,其中 R_q 基团可以相同或不同。

[0124] 术语“任选取代的”与短语“取代或未取代的”互换使用。除非另有说明,否则任选取代的基团可以在基团的每个可取代位置具有取代基,并且每个取代基不受另一个取代基的约束。

[0125] 如本文所用,术语“卤素(halogen)”或“卤(halo)”表示氟、氯、溴或碘。

[0126] 术语“杂原子”是指氮、氧或硫,并且包括氮和硫的任何氧化形式,以及任何碱性氮的季铵化形式。术语“氮”也包括杂环中的可取代的氮。作为实例,在具有0-3个选自氮、氧或硫的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可以是N(如3,4-二氢-2H-吡咯基),NH(如吡咯烷基)或 NR^+ (如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0127] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烷基”是指包括直链、支链或环状(也称为“环烷基”)基团的饱和脂肪烃。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异-、仲-和叔-丁基、戊基、己基、庚基、3-乙基丁基等。优选地,烷基具有1至20个碳原子(无论何时在本文中说明数值范围,例如“1-20”,这意味着该基团在这种情况下可以含有1个碳原子,2个碳原子,3个碳原子等,直到并包括20个碳原子)。更优选的是具有1-10个碳原子的中等大小的烷基。最优选的是具有1至4个碳原子的低级烷基。环烷基可以是单环或多环稠合体系。环烷基的实例包括环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基和金刚烷基。烷基或环烷基可以是未取代的或被1、2、3或更多个取代基取代。这些取代基的实例包括但不限于卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、杂环基和(杂环基)氧基。实例包括氟甲基、羟乙基、2,3-二羟乙基、(2-或3-咪喃基)甲基、环丙基甲基、苄氧基乙基、(3-吡啶基)甲基、(2-噻吩基)乙基、羟丙基、氨基环己基、2-二甲基氨基丁基、甲氧基甲基、N-吡啶基乙基和二乙基氨基乙基。

[0128] 本文单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“环烷基烷基”是指通过如上所定义的烷基连接到母体分子部分上的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基。环烷基烷基的实例包括环丙基甲基和环戊基乙基。

[0129] 本文单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的脂族烃,包括具有至少一个碳-碳双键的直链、支链或环状基团。优选地,烯基具有2至20个碳原子。更优选为具有2至10个碳原子的中等尺寸的烯基。最优选的是具有2至6个碳原子的低级链烯基。烯基可以是未取代的或被1、2、3或更多个取代基取代。这些取代基的实例包括但不限于卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、杂环基和(杂环基)氧基。取决于双键和取代基(如果有的话)的位置,双键的几何形状可以是相反(E)或相同(Z),顺式或反式。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、顺式-2-丁烯基、反式-2-丁烯基和2-羟基-2-丙烯基。

[0130] 本文单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“炔基”是指具有至少一个碳-

碳三键的脂族烃,包括具有至少一个碳-碳三键的直链、支链或环状基团。炔基优选具有2至20个碳原子。更优选为具有2至10个碳原子的中等尺寸的炔基。最优选的是具有2至6个碳原子的低级炔基。炔基可以是未取代的或被1、2、3或更多个取代基取代。这些取代基的实例包括但不限于卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、杂环基和(杂环基)氧基。炔基的实例包括乙炔基,丙炔基,2-丁炔基和2-羟基-3-丁基。

[0131] 本文单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烷氧基”表示通过氧桥连接到母体分子部分上的指定碳原子数的烷基。烷氧基的实例包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基。烷氧基可以被一个或多个卤原子进一步取代,例如氟、氯或溴,以提供“卤代烷氧基”。这些基团的实例包括氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基和氟乙氧基。

[0132] 本文单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“芳基”是指含有至少一个芳环的芳族烃环体系。芳环可以任选地稠合或以其它方式连接到其它芳族烃环或非芳族烃环。此外,芳基可以被各种基团取代或未取代,所述各种基团例如氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基、氰基、烷基胺、羧基或烷氧基羰基。芳基的实例包括例如苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘、苯并间二氧杂环戊烯和联苯。未取代的芳基的优选实例包括苯基和联苯基。优选的芳基取代基包括氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基和烷氧基。

[0133] 本文单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“杂烷基”是指如本文所定义的烷基,其中一个或多个杂原子取代该部分中的碳原子。这样的杂烷基交替地使用术语醚、硫醚、胺等。

[0134] 本文单独或作为较大部分的一部分使用的术语“杂环基”是指饱和的,部分不饱和和不饱和的含杂原子的环形基团,其中杂原子可以选自氮、硫和氧。所述杂环基可以是未取代的或在环系中的一个或多个原子处取代。杂环可以含有一个或多个氧代基团。

[0135] 本文单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“杂环烷基”是指含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的非芳族环系。杂环烷基环可任选地与其它杂环烷基环和/或非芳族烃环稠合或以其它方式连接。优选的杂环烷基具有3至7个成员。杂环烷基的实例包括例如哌嗪、吗啉、哌啶、四氢呋喃、吡咯烷和吡唑。优选的单环杂环烷基包括哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯烷基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,3-二氧戊环基、1,4-二恶烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等。杂环烷基也可以是部分不饱和的。这些基团的实例包括二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基和二氢噻唑基。

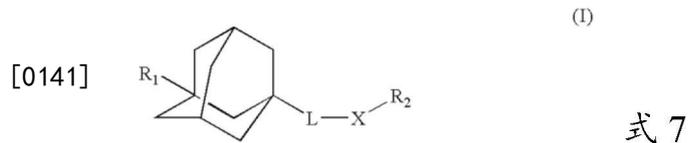
[0136] 本文单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“杂芳基”是指含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的芳环体系。杂芳基环可以稠合到或以其它方式连接到杂芳基环,芳族或非芳族烃环或杂环烷基环中的一个或多个。另外,杂芳基可以是未取代的或在环系的一个或多个原子处取代的,或者可以含有一个或多个氧代基。杂芳基的实例包括例如吡啶、呋喃、噻吩、咪唑和噻唑。杂芳基优选的实例包括噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡嗪基、噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻唑基、苯并噻唑基、异恶唑基、恶二唑基、异噻唑基、苯并异噻唑基、三唑基、四唑基、吡咯基、吡唑基、苯并吡唑基、嘌呤基、苯并恶唑基和咪唑基。

[0137] 术语“酰基”是指H-C(O)-或烷基-C(O)-基团,其中烷基、直链、支链或环状如上所述。示例性的酰基包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、2-甲基丙酰基、丁酰基和己酰基。

[0138] 术语“芳酰基”是指芳基-C(O)-基团,其中芳基如前所述。示例性的芳酰基包括苯甲酰基和1-和2-萘甲酰基。

[0139] 术语“溶剂化物”是指本发明化合物与一种或多种溶剂分子的物理缔合。这种物理结合涉及不同程度的离子和共价键,包括氢键。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如当一个或多个溶剂分子结合到结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物。示例性溶剂化物包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是溶剂化物,其中溶剂分子是H₂O。

[0140] 本发明的芳基金刚烷化合物的实例通常由式7表示,如下所示:



[0142] 及其药学上可接受的盐,其中

[0143] L是键或是-C(R₃,R₄)-;

[0144] X是-C(R₃,R₄)N(R₅)-,-C(O)N(R₄)-,-N(R₄)C(O)-,-C(R₄,R₅)-,-N(R₄)-,-O-,-S-,-C(O)-,-S(O)₂-,-S(O)₂N(R₄)-或-N(R₄)S(O)₂-;

[0145] R₁是H、烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、烷基芳基、烯基芳基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、烷基-杂环烷基、酰基、芳酰基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烷酰基、-COOH、-OH、-SH、-S-烷基、-CN、-NO₂、-NH₂、-CO₂(烷基)、-OC(O)烷基、氨基甲酰基、单或二烷基氨基氨基甲酰基、单或二烷基氨基甲酰基、单或二烷基氨基、氨基烷基、单或二烷基氨基烷基、硫代氨基甲酰基、或单或二烷基硫代氨基甲酰基;R₂是H、烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、烷基芳基、烯基芳基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、烷基-杂环烷基、酰基、芳酰基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烷酰基、-COOH、-OH、-SH、-S-烷基、-CN、-NO₂、-NH₂、-CO₂(烷基)、-OC(O)烷基、氨基甲酰基、单或二烷基氨基氨基甲酰基、单或二烷基氨基甲酰基、单或二烷基氨基、氨基烷基、单或二烷基氨基烷基、硫代氨基甲酰基、单或二烷基硫代氨基甲酰基、烷基-S-烷基、-杂芳基-芳基-、-烷基-杂芳基-芳基、-C(O)-NH-芳基、-烯基-杂芳基、-C(O)-杂芳基或-烯基-杂芳基-芳基;

[0146] R₃是H、烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、烷基芳基、烯基芳基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、烷基-杂环烷基、酰基、芳酰基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烷酰基、氧代(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-烷基、-CN、-NO₂、-NH₂、-CO₂(烷基)、-OC(O)烷基、氨基甲酰基、单或二烷基氨基氨基甲酰基、单或二烷基氨基甲酰基、单或二烷基氨基、氨基烷基、单或二烷基氨基烷基、硫代氨基甲酰基、或单或二烷基硫代氨基甲酰基;

[0147] 其中上述R₁、R₂和R₃基团中的每一个的烷基和环部分任选被至多5个基团取代,所述基团独立地为(C₁-C₆)烷基、卤素、卤代烷基、-OC(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR'R''C(O)R''、-CF₃、-OCF₃、-OH、C₁-C₆烷氧基、羟烷基、-CN、-CO₂H、-SH、-S-烷基、-SOR'R''、-SO₂R''、-NO₂或NR'R''”,其中R'和R''独立地为H或(C₁-C₆)烷基,并且其中取代基的每个烷基部分任选还被1、2或3个独立地选自卤素、CN、OH和NH₂的基团取代;

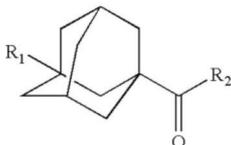
[0148] R₄和R₅独立地为H或烷基,条件是当R₃和R₄在相同的碳上且R₃是氧代时,则R₄不存

在。

[0149] 式7的芳基金刚烷化合物包括式I-1的化合物：

(I-1)

[0150]



[0151] 及其药学上可接受的盐,其中:

[0152] R_1 是H、烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、烷基芳基、烯基芳基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、烷基-杂环烷基、酰基、芳酰基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烷酰基、-COOH、-OH、-SH、-S-烷基、-CN、-NO₂、-NH₂、-CO₂(烷基)、-OC(O)烷基、氨基甲酰基、单或二烷基氨基氨基甲酰基、单或二烷基氨基甲酰基、单或二烷基氨基、氨基烷基、单或二烷基氨基烷基、硫代氨基甲酰基、或单或二烷基硫代氨基甲酰基;和

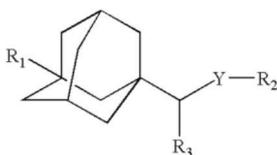
[0153] R_2 是H、烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、烷基芳基、烯基芳基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、烷基-杂环烷基、酰基、芳酰基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烷酰基、-COOH、-OH、-SH、-S-烷基、-CN、-NO₂、-NH₂、-CO₂(烷基)、-OC(O)烷基、氨基甲酰基、单或二烷基氨基氨基甲酰基、单或二烷基氨基甲酰基、单或二烷基氨基、氨基烷基、单或二烷基氨基烷基、硫代氨基甲酰基、单或二烷基硫代氨基甲酰基、烷基-S-烷基、-杂芳基-芳基、-烷基-杂芳基-芳基、-NH-芳基、-烯基-杂芳基、-杂芳基、-NH-环烷基或-烯基-杂芳基-芳基,

[0154] 其中每个上述 R_1 和 R_2 基团的烷基和环部分任选被至多5个基团取代,所述基团独立地为(C₁-C₆)烷基、卤素、卤代烷基、-OC(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR'C(O)R''、-CF₃、-OCF₃、-OH、C₁-C₆烷氧基、羟基烷基、-CN、-CO₂H、-SH、-S-烷基、-SOR'R''、-SO₂R''、-NO₂或NR'R''",其中R'和R''独立地为H或(C₁-C₆)烷基,并且其中取代基的每个烷基部分任选还被1、2或3个独立地选自卤素、CN、OH、NH₂的基团取代。

[0155] 式7的芳基金刚烷化合物包括式II的那些化合物:

(II)

[0156]



[0157] 及其药学上可接受的盐,其中:

[0158] Y是-C(R₄,R₅)-,-N(R₄)-,-O-或-C(O)-;

[0159] R_1 是H、烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、烷基芳基、烯基芳基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、烷基-杂环烷基、酰基、芳酰基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烷酰基、-COOH、-OH、-SH、-S-烷基、-CN、-NO₂、-NH₂、-CO₂(烷基)、-OC(O)烷基、氨基甲酰基、单或二烷基氨基氨基甲酰基、单或二烷基氨基甲酰基、单或二烷基氨基、氨基烷基、单或二烷基氨基烷基、硫代氨基甲酰基、或单或二烷基硫代氨基甲酰基; R_2 是H、烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、烷基芳基、烯基芳基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、烷基-杂环烷基、酰基、芳酰基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烷酰基、-COOH、-OH、-SH、-S-烷基、-CN、-NO₂、-NH₂、-CO₂(烷基)、-OC(O)烷

基、氨基甲酰基、单或二烷基氨基氨基甲酰基、单或二烷基氨基甲酰基、单或二烷基氨基、氨基烷基、单或二烷基氨基烷基、硫代氨基甲酰基、单或二烷基硫代氨基甲酰基、烷基-S-烷基、-杂芳基-芳基、-烷基-杂芳基-芳基、-C(O)-NH-芳基、-烯基-杂芳基、-C(O)-杂芳基或-烯基-杂芳基-芳基；

[0160] R_3 是H、烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、烷基芳基、烯基芳基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、烷基-杂环烷基、酰基、芳酰基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烷酰基、氧代(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-烷基、-CN、-NO₂、-NH₂、-CO₂(烷基)、-OC(O)烷基、氨基甲酰基、单或二烷基氨基氨基甲酰基、单或二烷基氨基甲酰基、单或二烷基氨基、氨基烷基、单或二烷基氨基烷基、硫代氨基甲酰基、或单或二烷基硫代氨基甲酰基；

[0161] 其中上述 R_1 、 R_2 和 R_3 基团中的每一个的烷基和环部分任选被至多5个基团取代，所述基团独立地为(C₁-C₆)烷基、卤素、卤代烷基、-OC(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR'C(O)R''、-CF₃、-OCF₃、-OH、C₁-C₆烷氧基、羟烷基、-CN、-CO₂H、-SH、-S-烷基、-SOR'R''、-SO₂R''、-NO₂或NR'R''，其中R'和R''独立地为H或(C₁-C₆)烷基，并且其中取代基的每个烷基部分任选还被1、2或3个独立地选自卤素、CN、OH、NH₂的基团取代；和

[0162] R_4 和 R_5 独立地是H或烷基。

[0163] 式II的化合物包括那些化合物，其中：

[0164] Y是-C(R_4 , R_5)-或-N(R_4)-；

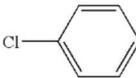
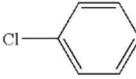
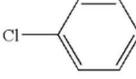
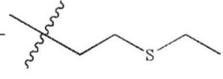
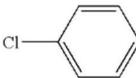
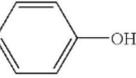
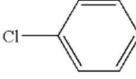
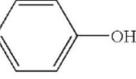
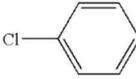
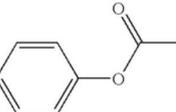
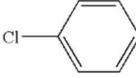
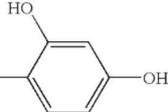
[0165] R_1 是H、烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、烷基芳基、烯基芳基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、烷基-杂环烷基、酰基、芳酰基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烷酰基、-COOH、-OH、-SH、-S-烷基、-CN、-NO₂、-NH₂、-CO₂(烷基)、-OC(O)烷基、氨基甲酰基、单或二烷基氨基氨基甲酰基、单或二烷基氨基甲酰基、单或二烷基氨基、氨基烷基、单或二烷基氨基烷基、硫代氨基甲酰基、或单或二烷基硫代氨基甲酰基； R_2 是H、烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、烷基芳基、烯基芳基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、烷基-杂环烷基、酰基、芳酰基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烷酰基、-COOH、-OH、-SH、-S-烷基、-CN、-NO₂、-NH₂、-CO₂(烷基)、-OC(O)烷基、氨基甲酰基、单或二烷基氨基氨基甲酰基、单或二烷基氨基甲酰基、单或二烷基氨基、氨基烷基、单或二烷基氨基烷基、硫代氨基甲酰基、单或二烷基硫代氨基甲酰基、烷基-S-烷基、-杂芳基-芳基、-烷基-杂芳基-芳基、-C(O)-NH-芳基、-烯基-杂芳基、-C(O)-杂芳基或-烯基-杂芳基-芳基；

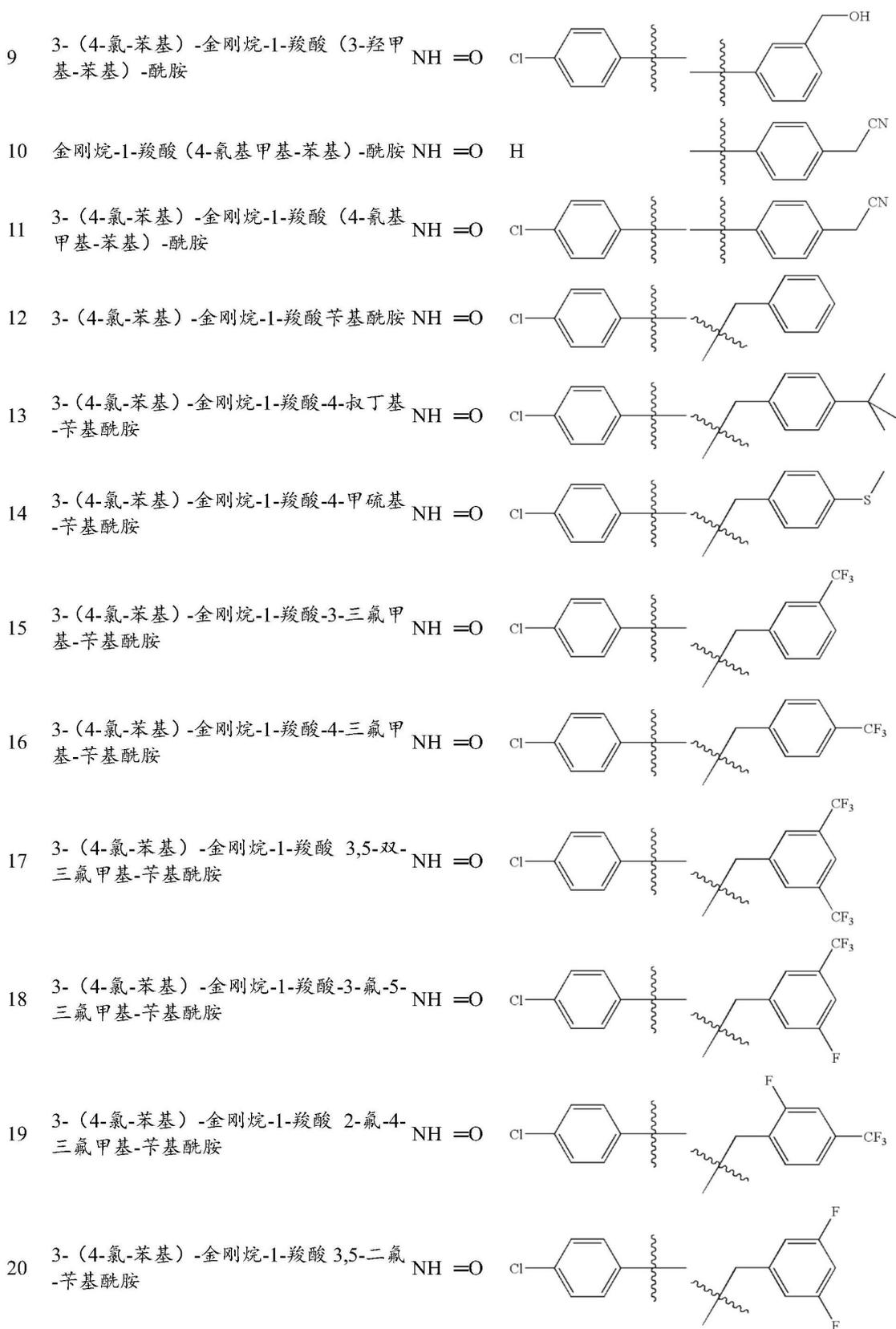
[0166] 其中每个上述 R_1 和 R_2 基团的烷基和环部分任选被至多5个基团取代，所述基团独立地为(C₁-C₆)烷基、卤素、卤代烷基、-OC(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-CONR₄R₅、-OC(O)NR₄R₅、-NR₄C(O)R₅、-CF₃、-OCF₃、-OH、C₁-C₆烷氧基、羟基烷基、-CN、-CO₂H、-SH、-S-烷基、-SOR₄R₅、-SO₂R₄R₅、-NO₂或NR₄R₅，并且其中取代基的每个烷基部分任选进一步被1、2或3个独立地选自卤素、CN、OH、NH₂的基团取代；

[0167] R_3 是H、烷基或氧代(=O)；和

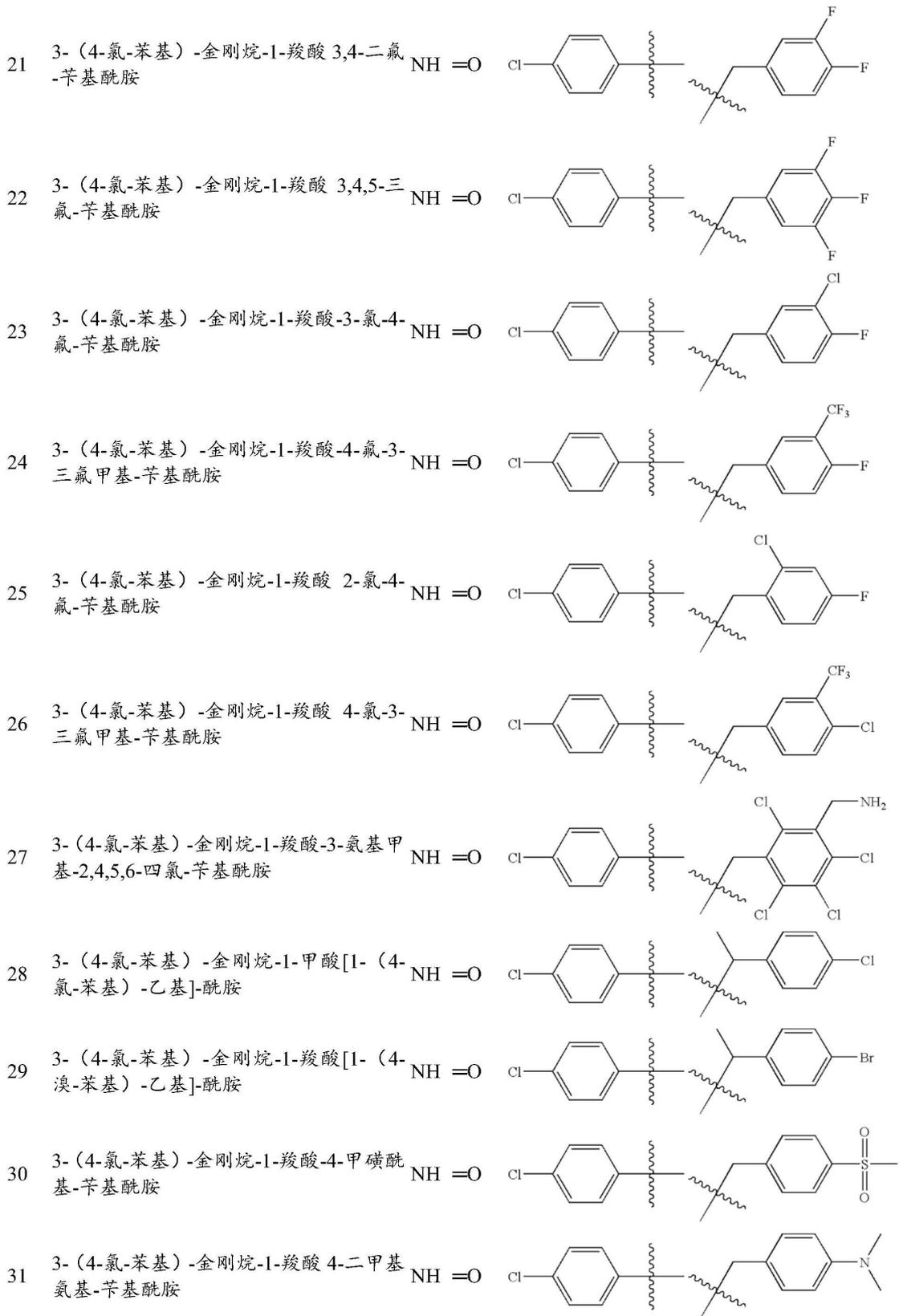
[0168] R_4 和 R_5 独立地为H或(C₁-C₆)烷基。

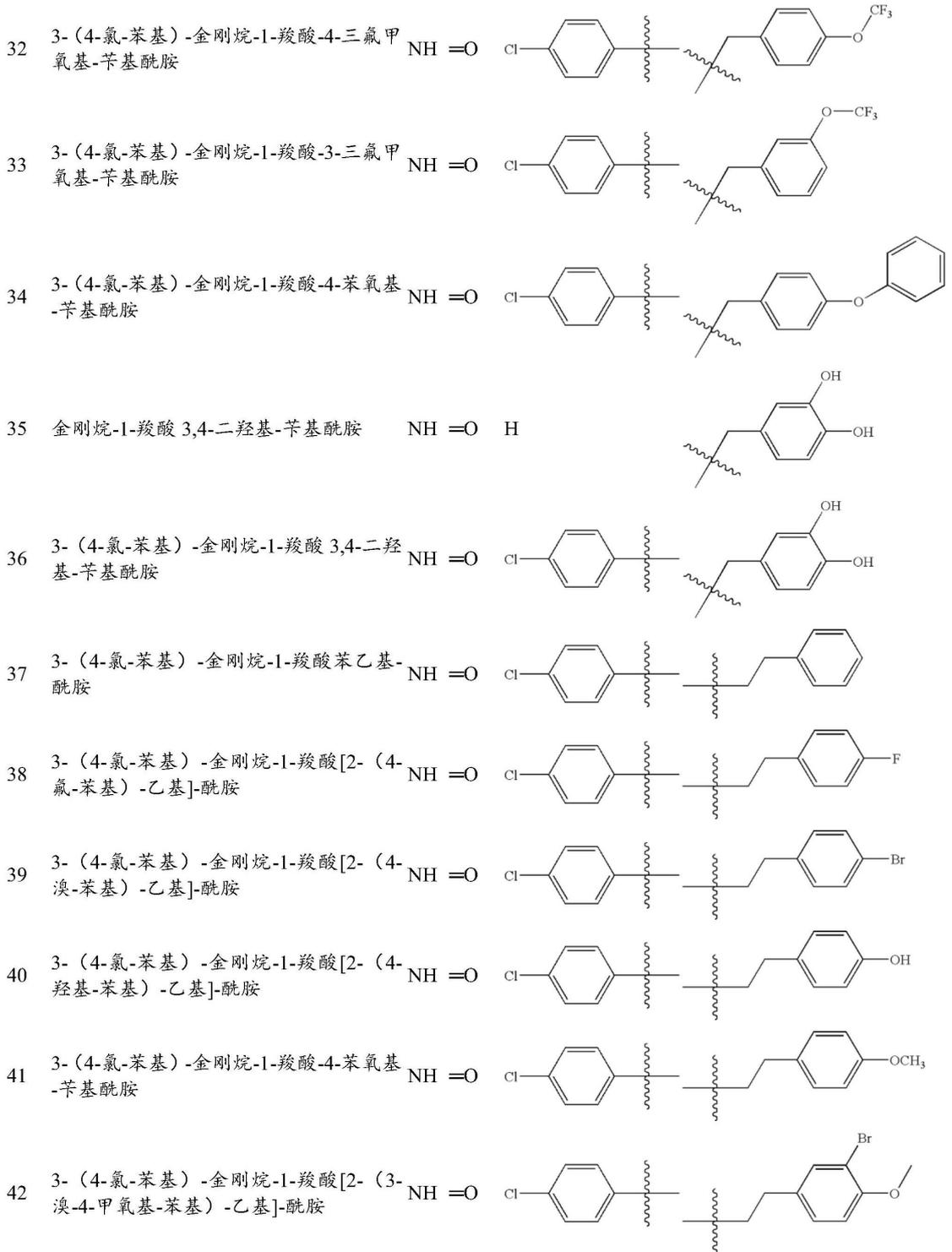
[0169] 代表性的式II化合物包括：

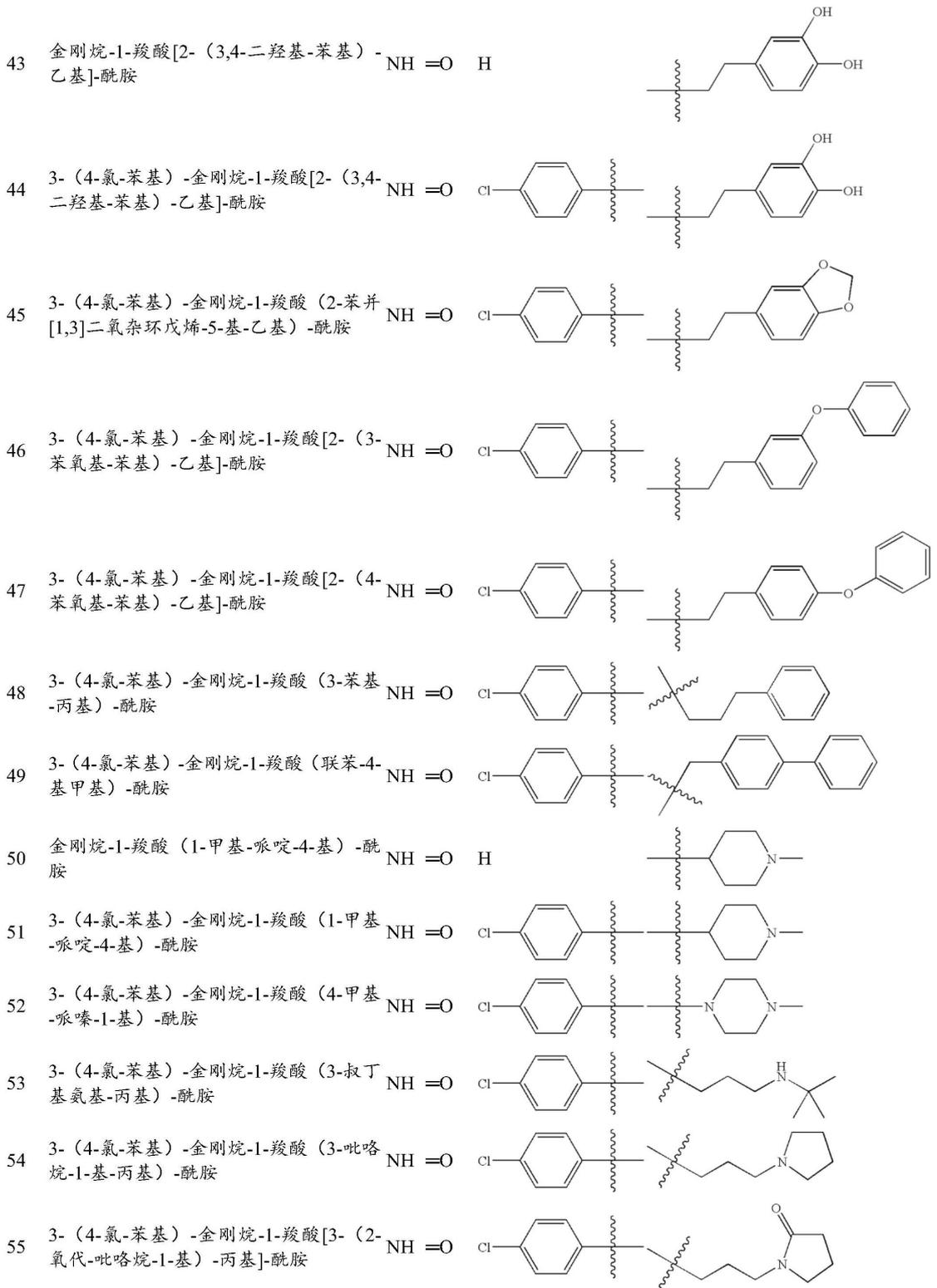
化 合 物	化学名称	Y	R3	R1	R2
1	3-(4-氯-苯基)-金刚烷-1-羧酸异丙基酰胺	NH	=O		
2	3-(4-氯-苯基)-金刚烷-1-羧酸环丙基酰胺	NH	=O		
3	3-(4-氯-苯基)-金刚烷-1-羧酸(2-乙基硫基-乙基)-酰胺	NH	=O		
[0170]	3-(4-氯-苯基)-金刚烷-1-羧酸苯基酰胺	NH	=O		
5	金刚烷-1-羧酸(4-羟基-苯基)-酰胺	NH	=O	H	
6	3-(4-氯-苯基)-金刚烷-1-羧酸(4-羟基-苯基)-酰胺	NH	=O		
7	乙酸 4-{[3-(4-氯-苯基)-金刚烷-1-羧基]-氨基}-苯基酯	NH	=O		
8	3-(4-氯-苯基)-金刚烷-1-羧酸(2,4-二羟基-苯基)-酰胺	NH	=O		

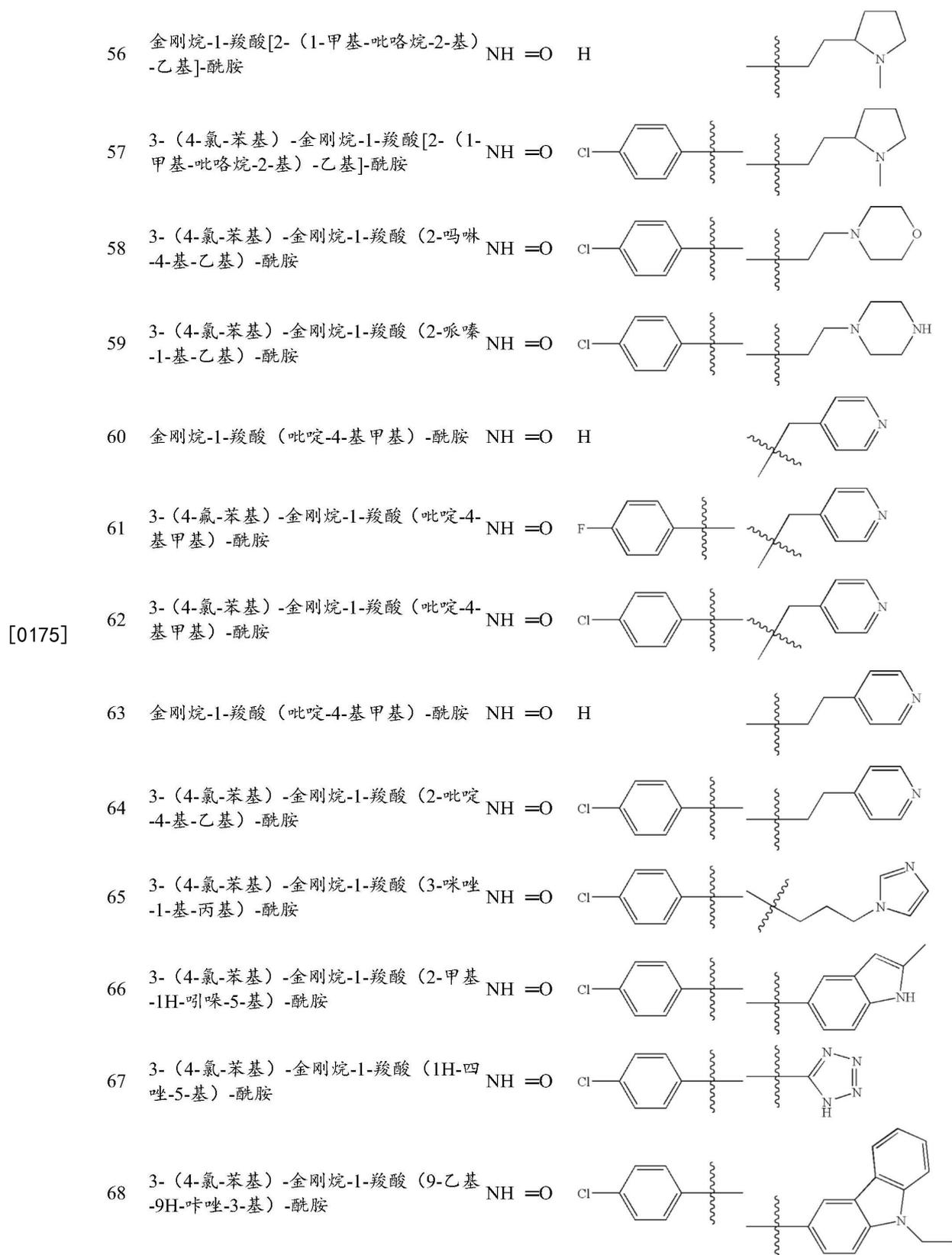


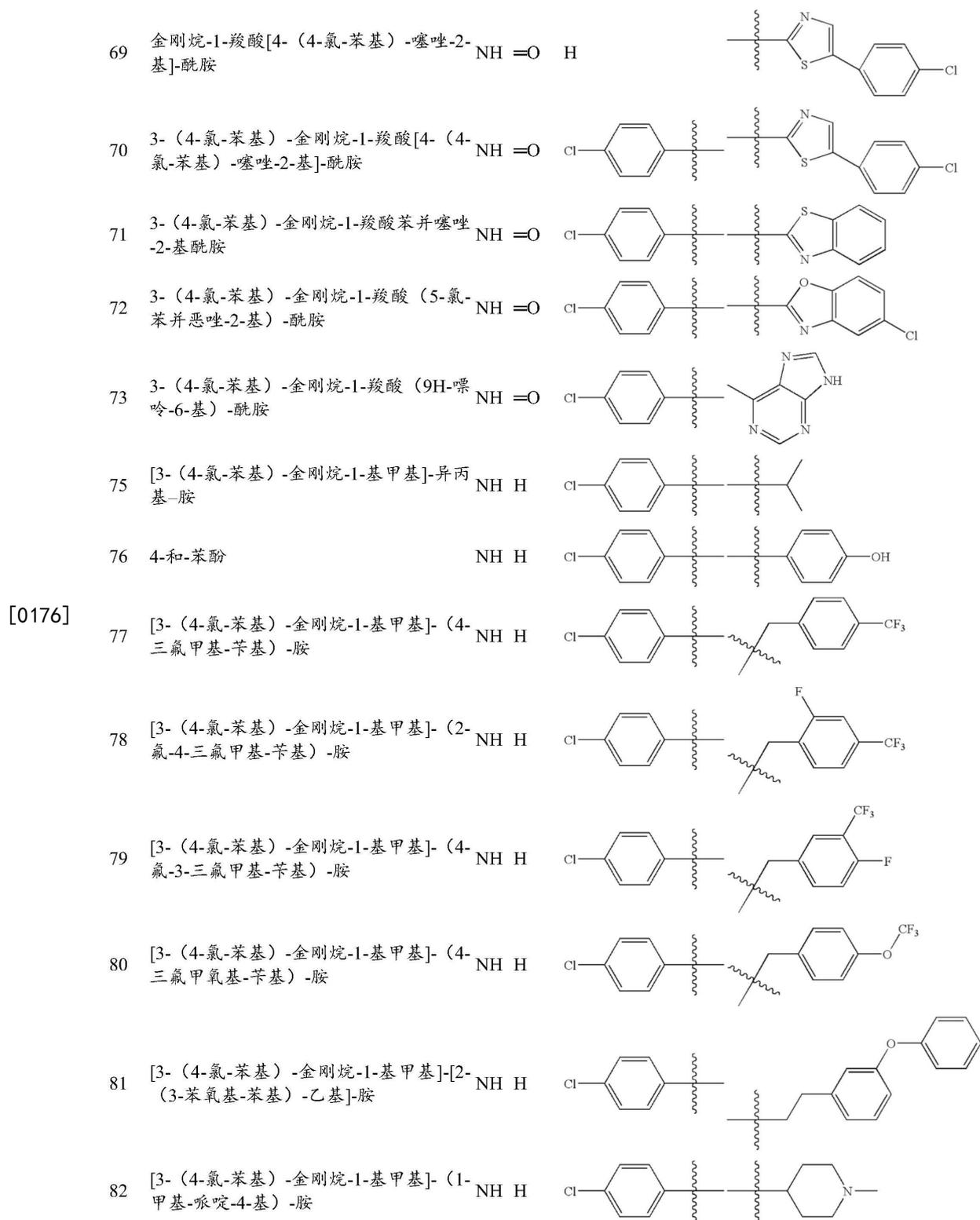
[0171]



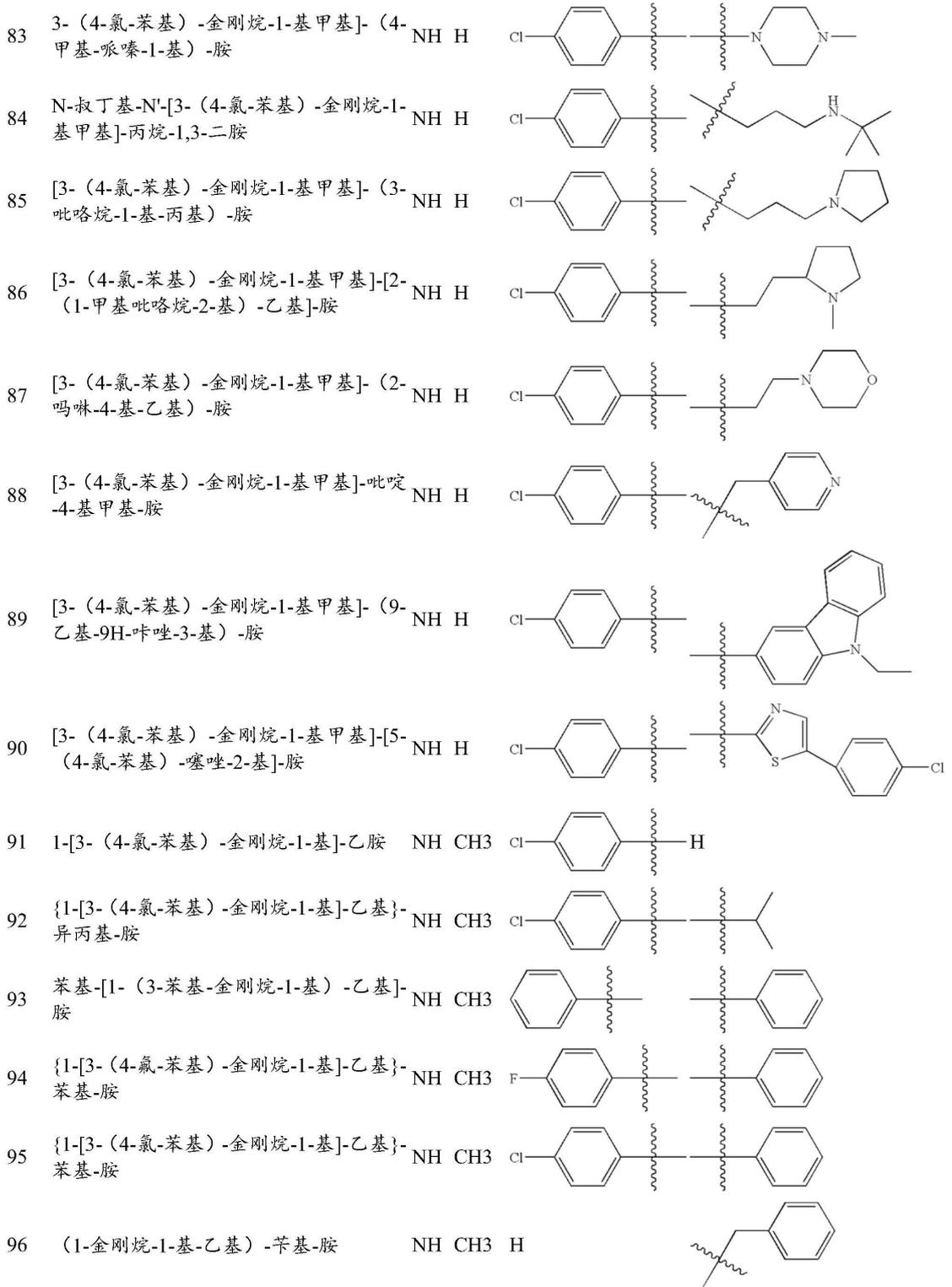


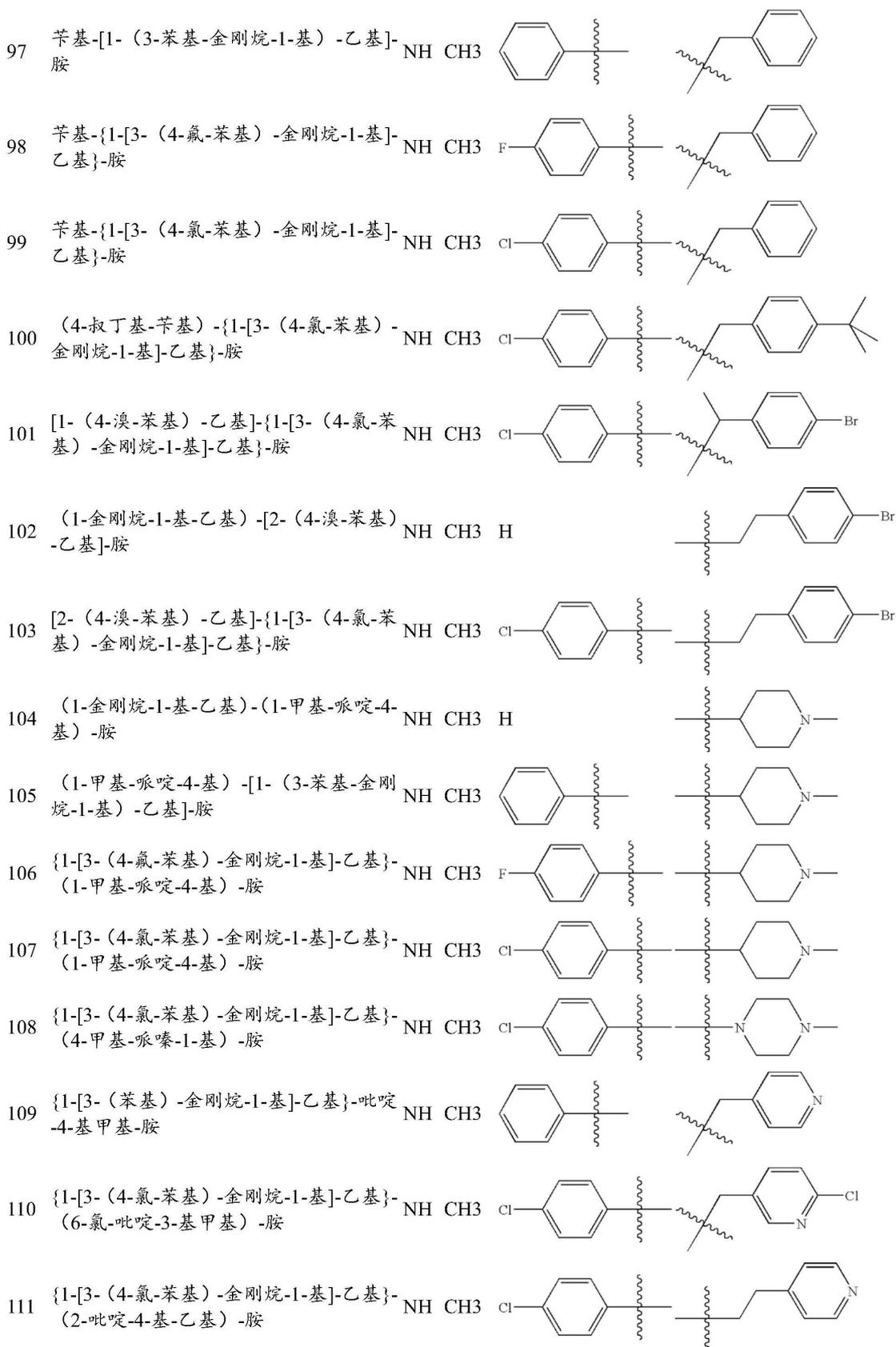


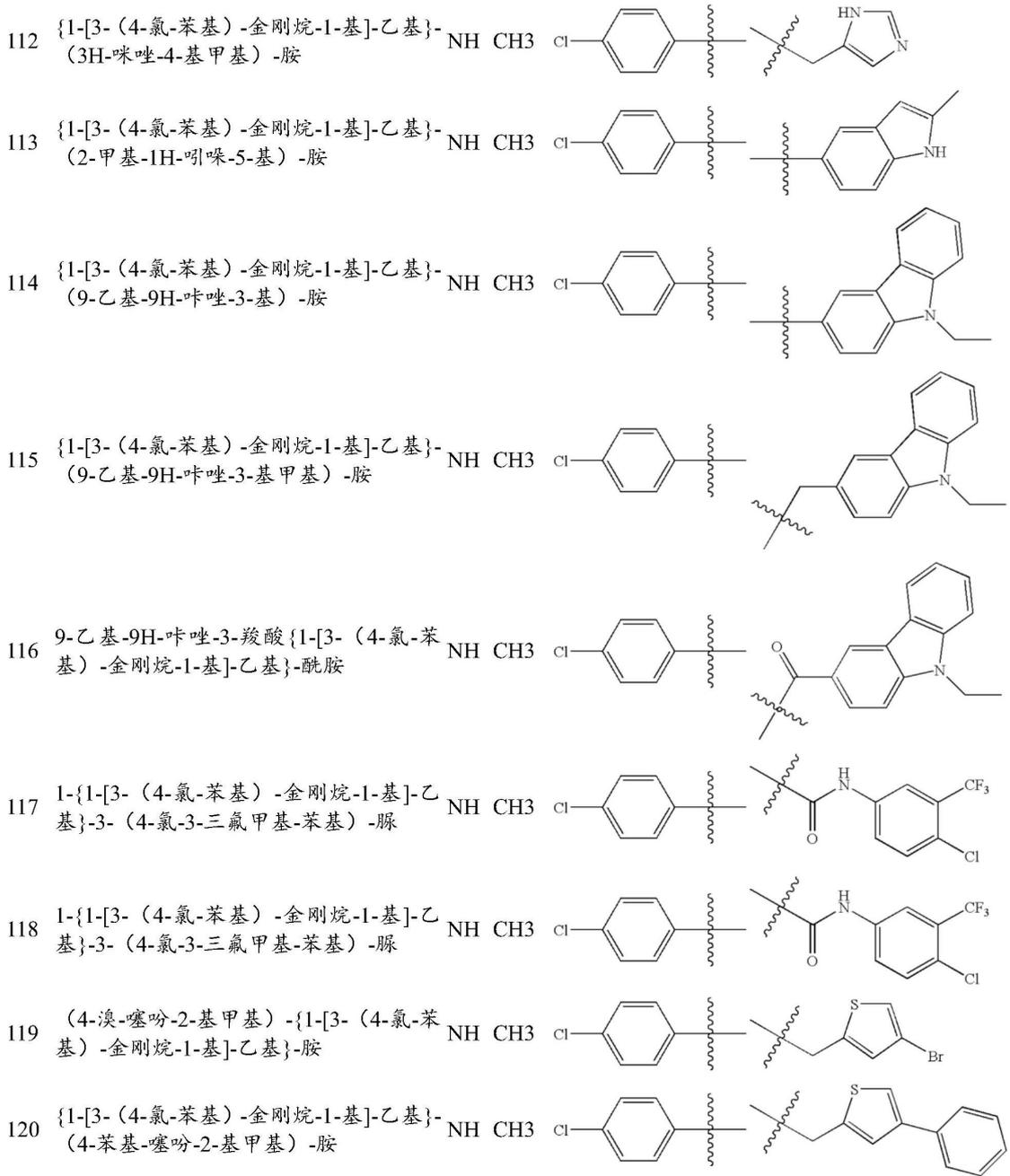




[0177]

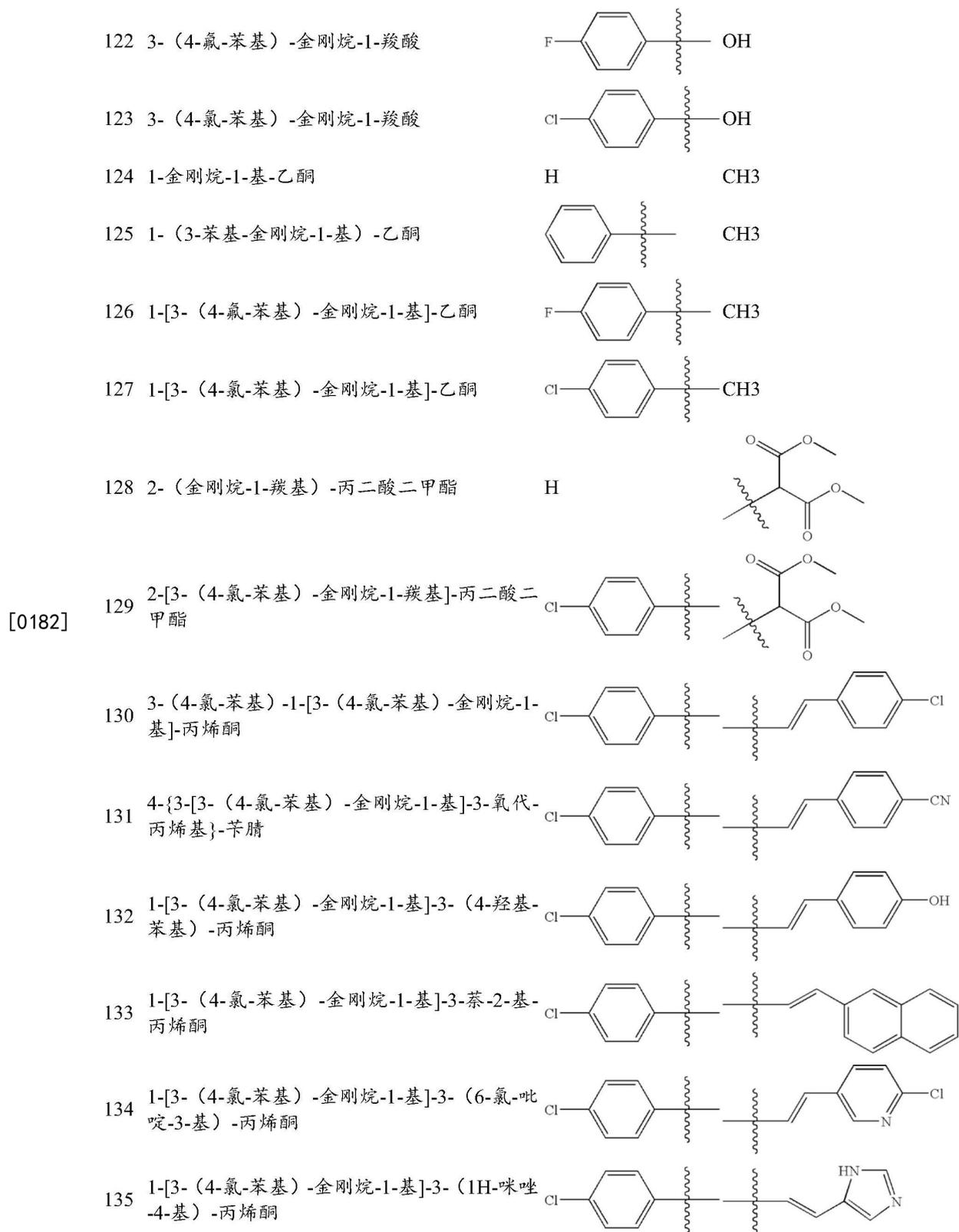


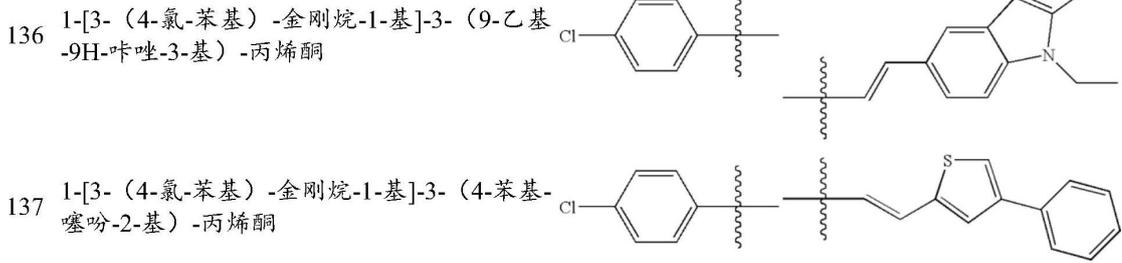




[0180] 代表性的式I-1化合物包括：

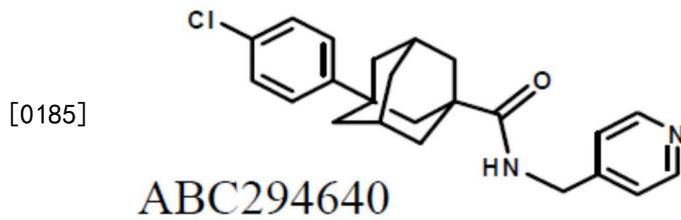




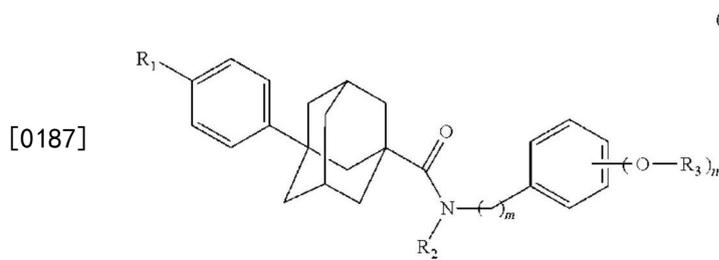


[0183]

[0184] 本发明的特别优选的芳基金刚烷化合物如下所示,称为ABC294640 [3-(4-氯苯基)-金刚烷-1-羧酸(吡啶-4-基甲基)酰胺]:



[0186] 在一个实施方案中,本发明的芳基金刚烷化合物选自式8化合物:



[0188] 及其药学上可接受的盐,其中

[0189] ○R₁是H、Cl或F;

[0190] ○R₂是H或烷基;

[0191] ○m为0、1或2;

[0192] ○n为1、2、3、4或5;

[0193] 每个R₃独立地是H、-C(O)烷基、-C(O)CH₂CH₂C(O)OH、R₄、-C(O)NR₅R₆、-P(O)(OR₇)₂或葡糖基,条件是至少一个R₃不是H,

[0194] ○其中

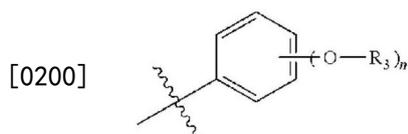
[0195] ●R₄是通过羧基部分作为酯连接的天然或非天然氨基酸,

[0196] ●R₅是H或烷基,

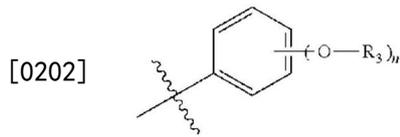
[0197] ●R₆是H或烷基,和

[0198] 每个R₇独立地是H或烷基。

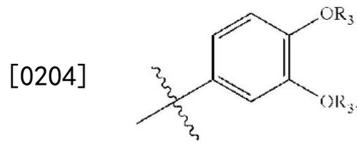
[0199] 在如上所述的式(I)化合物的某些实施方案中,所述



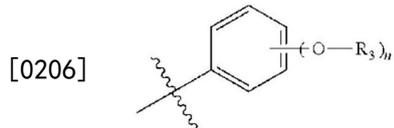
[0201] 部分是具有取代至少一种邻苯二酚-OH的儿茶酚。例如,在一个实施例中,所述



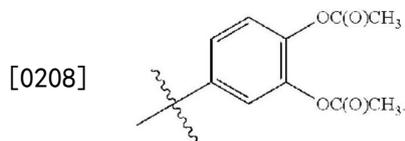
[0203] 部分具有如下结构



[0205] 在如上所述的式 (I) 化合物的一个特别优选的实施方案中,所述



[0207] 部分具有如下结构



[0209] 在本发明的一个特别优选的实施方案中,式 (I) 的化合物具有 $R_1=Cl$, $R_2=H$, $m=2$, $n=2$,并且每个 $R_3=-C(O)$ 烷基,特别是 $-C(O)CH_3$ 。

[0210] 例如,本发明的化合物包括:

[0211] ●乙酸2-乙酰氧基-5-(2-{[3-(4-氯苯基)-金刚烷-1-羰基]-氨基}乙基)苯酯;

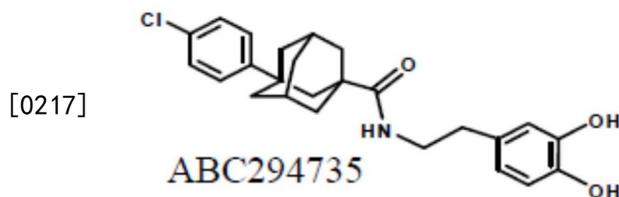
[0212] ●丙酸2-丙酰氧基-5-(2-{[3-(4-氯苯基)-金刚烷-1-羰基]-氨基}乙基)苯基酯;

[0213] ●丁酸2-丁酰氧基-5-(2-{[3-(4-氯苯基)-金刚烷-1-羰基]-氨基}乙基)苯基酯;

[0214] ●异丁酸5-(2-{[3-(4-氯苯基)金刚烷-1-羰基]氨基}乙基)-2-羟基苯酯;和

[0215] ●2-氨基-3-甲基-丁酸5-(2-{[3-(4-氯苯基)金刚烷-1-羰基]氨基}乙基)-2-羟基苯酯。

[0216] 本发明特别优选的芳基金刚烷化合物如下所示,称为ABC294735[3-(4-氯苯基)金刚烷-1-羧酸[(3,4-二羟基苯基)乙基]酰胺]:



[0218] 用于口服施用的固体剂型可以含有药学上可接受的粘合剂、甜味剂、崩解剂、稀释剂、调味剂、包衣剂、防腐剂、润滑剂和/或延时剂。合适的粘合剂包括阿拉伯树胶、明胶、玉米淀粉、黄蓍胶、海藻酸钠、羧甲基纤维素或聚乙二醇 (PEG)。合适的甜味剂包括蔗糖、乳糖、葡萄糖、阿斯巴甜或糖精。合适的崩解剂包括玉米淀粉、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶、膨润土、海藻酸或琼脂。合适的稀释剂包括乳糖、山梨糖醇、甘露醇、葡萄糖、高岭土、纤维素、碳酸钙、硅酸钙或磷酸二钙。合适的调味剂包括薄荷油、冬青油、樱桃、橙子或覆盆子调味剂。合适的包衣剂包括丙烯酸和/或甲基丙烯酸和/或其酯、蜡、脂肪醇、玉米醇溶蛋白、虫胶或麸质的聚合物或共聚物。合适的防腐剂包括苯甲酸钠、维生素E、 α -生育酚、抗坏血

酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯或亚硫酸氢钠。合适的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸、油酸钠、氯化钠或滑石。合适的延时剂包括单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0219] 在一个实施方案中,本公开涉及治疗患有ssRNA病毒感染(例如埃博拉病毒或马尔堡病毒)的受试者的方法,通过联合施用i) 治疗有效量的抗病毒药物;和ii) 治疗有效量的至少一种抗非典型分枝杆菌剂。在一个实施方案中,抗病毒药物是溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式的BVDU。合适的抗非典型分枝杆菌剂包括但不限于克拉霉素、利福布汀、利福平、阿奇霉素,罗红霉素、阿米卡星、氯法齐明、氧氟沙星乙胺丁醇、环丙沙星和恶唑烷酮。在一个实施方案中,抗非典型分枝杆菌剂选自利福布汀、克拉霉素和氯法齐明中的至少一种。在一个实施方案中,抗非典型分枝杆菌剂是氯法齐明。在一个实施方案中,抗非典型分枝杆菌剂氯法齐明作为单一固体口服剂型施用。

[0220] 在一个实施方案中,本公开涉及治疗患有ssRNA病毒感染(例如埃博拉病毒)的受试者的方法,通过联合施用i) 治疗有效量的抗病毒药物,ii) 治疗有效量的利福布汀;iii) 治疗有效量的氯法齐明;和iv) 治疗有效量的克拉霉素。在一个实施方案中,抗病毒药物是溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式的BVDU。

[0221] 在一个实施方案中,本公开涉及治疗患有ssRNA病毒感染(例如但不限于埃博拉病毒)的受试者的方法,通过联合施用i) 治疗有效量的抗病毒药物和ii) 治疗有效量的氯法齐明。在一个实施方案中,抗病毒药物是溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式的BVDU。

[0222] 在一个实施方案中,本公开涉及治疗患有ssRNA病毒感染(例如但不限于埃博拉病毒)的受试者的方法,通过联合施用i) 治疗有效量的抗病毒药物;ii) 治疗有效量的利福布汀;和iii) 治疗有效量的氯法齐明。在一个实施方案中,抗病毒药物是溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式的BVDU。在一个实施方案中,利福布汀和氯法齐明作为单一固体口服剂型施用。在一个实施方案中,利福布汀和氯法齐明作为单独的固体口服剂型施用。

[0223] 在一个实施方案中,本公开涉及治疗患有ssRNA病毒感染(例如但不限于埃博拉病毒)的受试者的方法,通过联合施用i) 治疗有效量的溴夫定、溴夫定(BVDU)的活性代谢物、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式的BVDU,以及ii) 作为静脉内输注的治疗有效量的克拉霉素。

[0224] 在一个实施方案中,本公开涉及通过施用治疗有效量的芳基金刚烷化合物来治疗患有ssRNA病毒感染(例如但不限于埃博拉病毒)的受试者的方法。在一个实施方案中,该芳基金刚烷化合物选自式7的化合物。

[0225] 在一个实施方案中,本公开涉及用于治疗患有ssRNA病毒感染(例如但不限于埃博拉病毒)的受试者的方法,其通过联合施用i) 治疗有效量的溴夫定、溴夫定(BVDU)的活性代谢物、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式的BVDU,以及ii) 治疗有效量的芳基金刚烷化合物。在一个实施方案中,芳基金刚烷化合物选自式7的化合物。

[0226] 在一个实施方案中,本公开涉及治疗患有ssRNA病毒感染(例如埃博拉病毒或马尔堡病毒)的受试者的方法,通过联合施用i) 治疗有效量的抗病毒药物;ii) 治疗有效量的至少一种抗非典型分枝杆菌剂;和iii) 治疗有效量的芳基金刚烷化合物。在一个实施方案中,抗病毒药物是溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式的BVDU。合适的抗非典型分枝杆菌剂包括但不限于克拉霉素、利福布汀、利福平、阿奇霉素、罗红霉素、阿米

卡星、氯法齐明、氧氟沙星乙胺丁醇、环丙沙星和恶唑烷酮。在一个实施方案中，抗非典型分枝杆菌剂选自利福布汀、克拉霉素和氯法齐明中的至少一种。在一个实施方案中，抗非典型分枝杆菌剂是氯法齐明。在一个实施方案中，抗非典型分枝杆菌药物氯法齐明作为单一固体口服剂型施用。在一个实施方案中，芳基金刚烷化合物选自式7的化合物。

[0227] 在一个实施方案中，用于ssRNA病毒感染（例如埃博拉病毒）的治疗包括向受试者提供静脉内液体（IV）和平衡电解质（身体盐）；保持受试者的氧气状态和血压；并且联合施用i) 治疗有效量的抗病毒药物；ii) 治疗有效量的利福布汀；iii) 治疗有效量的氯法齐明；和iv) 治疗有效量的克拉霉素。在一个实施方案中，抗病毒药物是溴夫定（BVDU）、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式的BVDU。

[0228] 在一个实施方案中，用于ssRNA病毒感染（例如但不限于埃博拉病毒）的治疗包括向受试者提供静脉内液体（IV）和平衡电解质（身体盐）；保持受试者的氧气状态和血压；并且联合施用i) 治疗有效量的抗病毒药物；和ii) 治疗有效量的氯法齐明。在一个实施方案中，抗病毒药物是溴夫定（BVDU）、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式的BVDU。

[0229] 在一个实施方案中，用于ssRNA病毒感染（例如但不限于埃博拉病毒）的治疗包括向受试者提供静脉内液体（IV）和平衡电解质（身体盐）；保持受试者的氧气状态和血压；并且联合施用i) 治疗有效量的抗病毒药物；ii) 治疗有效量的氯法齐明；和iii) 治疗有效量的利福布汀。在一个实施方案中，抗病毒药物是溴夫定（BVDU）、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式的BVDU。在一个实施方案中，利福布汀和氯法齐明作为单一固体口服剂型施用。在一个实施方案中，利福布汀和氯法齐明作为单独的固体口服剂型施用。

[0230] 在一个实施方案中，用于ssRNA病毒感染（例如但不限于埃博拉病毒）的治疗包括向受试者提供静脉内液体（IV）和平衡电解质（身体盐）；保持受试者的氧气状态和血压；并且联合施用i) 治疗有效量的抗病毒药物；和ii) 作为静脉内输注的治疗有效量的克拉霉素。在一个实施方案中，抗病毒药物是溴夫定（BVDU）、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式的BVDU。

[0231] 在一个实施方案中，用于ssRNA病毒感染（例如但不限于埃博拉病毒）的治疗包括向受试者提供静脉内液体（IV）和平衡电解质（身体盐）；保持受试者的氧气状态和血压；并施用治疗有效量的芳基金刚烷化合物。在一个实施方案中，芳基金刚烷化合物选自式7的化合物。

[0232] 在一个实施方案中，用于ssRNA病毒感染（例如但不限于埃博拉病毒）的治疗包括向受试者提供静脉内液体（IV）和平衡电解质（身体盐）；保持受试者的氧气状态和血压；并且联合施用i) 治疗有效量的抗病毒药物；和ii) 治疗有效量的至少一种抗非典型分枝杆菌剂。在一个实施方案中，抗病毒药物是溴夫定（BVDU）、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式的BVDU。合适的抗非典型分枝杆菌剂包括但不限于克拉霉素、利福布汀、利福平、阿奇霉素、罗红霉素、阿米卡星、氯法齐明、氧氟沙星乙胺丁醇、环丙沙星和恶唑烷酮。在一个实施方案中，抗非典型分枝杆菌剂选自利福布汀、克拉霉素和氯法齐明中的至少一种。在一个实施方案中，抗非典型分枝杆菌剂是氯法齐明。在一个实施方案中，抗非典型分枝杆菌药物氯法齐明作为单一固体口服剂型施用。

[0233] 在一个实施方案中，用于ssRNA病毒感染（例如但不限于埃博拉病毒）的治疗包括向受试者提供静脉内液体（IV）和平衡电解质（身体盐）；保持受试者的氧气状态和血压；并且联合施用i) 治疗有效量的抗病毒药物；ii) 治疗有效量的至少一种抗非典型分枝杆菌剂；

和iii) 治疗有效量的芳基金刚烷化合物。在一个实施方案中,抗病毒药物是溴夫定(BVDU)、BVDU的活性代谢物、其盐或受保护或前药形式的BVDU。合适的抗非典型分枝杆菌剂包括但不限于克拉霉素、利福布汀、利福平、阿奇霉素、罗红霉素、阿米卡星、氯法齐明、氧氟沙星乙胺丁醇、环丙沙星和恶唑烷酮。在一个实施方案中,抗非典型分枝杆菌剂选自利福布汀、克拉霉素和氯法齐明中的至少一种。在一个实施方案中,抗非典型分枝杆菌剂是氯法齐明。在一个实施方案中,抗非典型分枝杆菌药物氯法齐明作为单一固体口服剂型施用。在一个实施方案中,芳基金刚烷化合物选自式7的化合物。

[0234] 如果需要,本发明的化合物可用于机械试验中,使用现有技术通常已知的测定法来确定其它组合或单一试剂与本发明的组合在抑制病毒性疾病(例如,本文所述的那些)中是否同样有效。例如,可以单独或组合地检测候选化合物(例如,与抑制病毒复制的试剂,例如本文所述的试剂)并应用于细胞(例如,肝细胞如HepG2,肾上皮细胞如293T,巨噬细胞如THP-1或分离的原代细胞)。在合适的时间后,检查这些细胞的病毒复制或负载。病毒复制或病毒负载的降低鉴定出作为治疗病毒性疾病的有效药剂的候选化合物或试剂组合。

[0235] 本发明的组合物和方法可以包括化合物或制剂,所述化合物或制剂在施用于受试者时产生治疗丝状病毒介导的疾病的化合物的浓度。化合物可以任何合适的量包含在任何合适的载体物质中,并且通常以组合物总重量的1-95重量%的量存在。组合物可以以适合于口服、肠胃外(例如静脉内或肌肉内)、直肠、皮肤病学、皮肤、鼻、阴道、吸入剂、皮肤(贴剂)、眼睛、鞘内或颅内给药途径的剂型提供。因此,组合物可以是,例如片剂、胶囊、丸剂、粉末、颗粒、悬浮液、乳剂、溶液、包括水凝胶的凝胶、糊剂、软膏、霜剂、膏药、透水剂、渗透递送装置、栓剂、灌肠剂、注射剂、植入物、喷雾剂或气溶胶。药物组合物可以根据常规药学实践配制。

[0236] 根据本发明或用于本发明方法的药物组合物可以配制成在施用后立即释放活性化合物或在施用后任何预定的时间或时间段释放活性化合物。后一种类型的组合物通常被称为控制释放制剂,其包括(i)在延长的时间内在体内产生基本上恒定浓度的本发明的药剂的制剂;(ii)在预定的滞后时间之后在长时间内在体内产生基本上恒定浓度的本发明的药剂的制剂;(iii)在预定时间段内维持药剂作用的制剂,其通过维持身体中相对恒定的有效剂量的药剂,同时尽可能减少与药剂中血浆水平的波动相关的不期望的副作用(锯齿动力学模式);(iv)使药剂的作用局部化的制剂,例如将控释组合物空间布置在临近与病组织或器官或在其中;(v)实现施用方便的制剂,例如每周施用一次或每两周一次;和(vi)通过使用载体或化学衍生物将组合递送到特定靶细胞类型实现靶向药剂的作用的制剂。

[0237] 可以采取任何一些策略来获得控制释放,其中释放速率超过所述化合物的代谢速率。在一个实例中,通过适当选择各种制剂参数和成分,包括例如各种类型的控释组合物和包衣来获得控制释放。因此,化合物与适当的赋形剂被配制成药物组合物,其在给药时以受控的方式释放化合物。实例包括单个或多个单位片剂或胶囊组合物、油溶液、悬浮液、乳剂、微胶囊、分子复合物、微球,纳米颗粒、贴剂和脂质体。

[0238] 不希望将化合物的施用限制为单一制剂以及用于组合中所有化合物的递送方法。可以对使用例如任何上述制剂和方法的每种化合物使用分开的制剂和/或递送方法来施用该组合。在一个实例中,口服递送第一药剂,并静脉内递送第二药剂。

[0239] 化合物或化合物组合的剂量取决于几个因素,包括:给药方法、待治疗的疾病类型、感染的严重性、是否首先发生在感染的早期或晚期阶段,以及年龄、体重和待治疗患者

的健康状况。对于包括本文认定的协同药剂对的组合,抗病毒剂的推荐剂量可以小于或等于Physician's Desk Reference,第69版(2015)中给出的推荐剂量。

[0240] 如上所述,所讨论的化合物可以以片剂、胶囊、酏剂或糖浆剂的形式施用,或以栓剂的形式直肠施用。化合物的肠胃外施用适宜地以例如盐水溶液的形式或掺入脂质体中的化合物进行。在化合物本身不易溶解的情况下,可以使用增溶剂如乙醇。可以通过检查化合物在病毒复制测定中的功效以及其在人体中的毒性来确定化合物的正确剂量。

[0241] 本发明的药剂也是阐明涉及病毒性疾病的生物学途径的机理信息的有用工具。这些信息可以引起用于治疗、预防或减轻病毒性疾病的新组合或单一药剂的开发。本领域已知的用于确定生物学途径的方法可用于确定通过将感染病毒的细胞(例如,原代巨噬细胞)与本发明化合物接触而影响的途径或途径网络。这些方法可以包括,与未处理的、阳性或阴性对照化合物和/或新的单一试剂和组合相比,分析与本发明化合物接触后表达或抑制的细胞成分,或分析细胞或病毒的一些其它活性(如酶活性、营养吸收和增殖)。分析的细胞成分可以包括基因转录物和蛋白质表达。合适的方法可以包括标准生物化学技术,放射性标记本发明的化合物(例如 ^{14}C 或 ^3H 标记),并观察结合蛋白质的化合物,例如使用2D凝胶、基因表达谱。一旦鉴定,这样的化合物可用于体内模型(例如敲除或转基因小鼠)以进一步验证该工具或开发新的治疗病毒性疾病的新药剂或策略。

[0242] 实施例

[0243] 以下实施例旨在说明而不是限制本发明。

[0244] 实施例1:体外筛选实验

[0245] 在体外噬菌斑测定中,筛选实验提供了关于细胞培养中可测量的抑制ssRNA病毒复制的结果。

[0246] 为了进行测定,将原代人类巨噬细胞在100 μl 10%RPMI 1640培养基(Biocoat I 胶原I涂覆的96孔板)中以 1×10^5 个细胞/孔接种。第二天,取出培养基,加入100 μl 含不同浓度药物的培养基—(1)小时。之后,向每个孔中加入15 μl 病毒培养基混合物—(1)小时(多重感染(MOI)为0.01、0.1或1.0)。除去病毒接种物,加入含有不同浓度药物的培养基100 μl 。将板保持在37 $^\circ\text{C}$ 培养箱中48小时。感染48小时后,收集上清液进行斑块测定,并用10%NBF.7 固定板。然后用抗EBOV VP40染色板。将板用PBS洗涤三(3)次以除去NBF。细胞用0.25% Triton X-100在PBS中在室温下渗透5分钟。将板再用PBS洗涤三(3)次,然后在37 $^\circ\text{C}$ 下用PBS中的10%BSA封闭30分钟。在3%BSA(PBS)中,以1:1000的一级抗体(抗EBOV Vp40BMD004B007)将细胞在37 $^\circ\text{C}$ 下染色2小时。再次用PBS洗涤板三(3)次,并在37 $^\circ\text{C}$,3%BSA(PBS)中1:2000的二级抗体(Alex-488缀合的山羊抗小鼠IgG)染色45分钟。再次用PBS洗涤板三(3)次,细胞用Horst在室温下染色10分钟。将板用PBS洗涤三(3)次,然后使用PerkinElmerOperetta[®]高含量成像系统进行扫描。使用具有Harmony[®]高内容成像和分析软件的Operetta[®]高内容成像系统测量和分析感染细胞的百分比。

[0247] 将原代人巨噬细胞在100 μl 10%RPMI 1640培养基(Biocoat I型胶原I包被的96孔板)中以 1×10^5 细胞/孔接种。第二天取出培养基,加入含有不同浓度药物的100 μl 培养基。治疗后48h,使用Dojindo的细胞计数试剂盒-8(CCK-8)测量细胞毒性,其使用Dojindo的高度水溶性四唑盐(WST)。WST-8在电子介体存在下还原时产生水溶性甲臯染料。相对于未

处理的细胞对照计算生存力,其设定为100%存活力。

[0248] 使用上述测定来鉴定抑制原代人类巨噬细胞中埃博拉病毒复制的药物。

[0249] 下表列出了测试药物和药物组合的浓度及其对原代人类巨噬细胞毒性的影响。

[0250]

药物浓度	对原代人类巨噬细胞有毒?
氟法齐明 6 μM	否
氟法齐明 7 μM	否
氟法齐明 8 μM	否
氟法齐明 9 μM	否
利福布汀 30 μM	否
利福布汀 45 μM	否
利福布汀 60 μM	否
利福布汀 75 μM	是
利福布汀 90 μM	是
利福布汀 120 μM	是
利福布汀 150 μM	是
利福布汀 180 μM	是
利福布汀 210 μM	是
利福布汀 240 μM	是
利福布汀 270 μM	是
利福布汀 300 μM	是
利福布汀 330 μM	是
利福布汀 360 μM	是
克拉霉素 60 μM	否
克拉霉素 75 μM	否
克拉霉素 90 μM	否
克拉霉素 120 μM	否
克拉霉素 150 μM	否
克拉霉素 180 μM	否
克拉霉素 210 μM	否
克拉霉素 240 μM	是
克拉霉素 270 μM	是
克拉霉素 300 μM	是
克拉霉素 330 μM	是
克拉霉素 360 μM	是
溴夫定 90 μM	否
溴夫定 120 μM	否
溴夫定 150 μM	否
溴夫定 180 μM	否
溴夫定 210 μM	否
溴夫定 240 μM	否
溴夫定 270 μM	否
溴夫定 300 μM	是
溴夫定 330 μM	是
溴夫定 360 μM	是
ABC29460 2.5 μM	否
ABC29460 5.0 μM	否
ABC29460 10 μM	否
ABC29460 20 μM	是
ABC29460 40 μM	是

[0251]

ABC29460 60 μM	是
ABC29460 80 μM	是
ABC29460 100 μM	是
克拉霉素 210 μM 溴夫定 270 μM	否
利福布汀 45 μM 克拉霉素 75 μM	否
利福布汀 45 μM 克拉霉素 90 μM	否
利福布汀 45 μM 克拉霉素 120 μM	否
利福布汀 45 μM 克拉霉素 150 μM	否
利福布汀 45 μM 克拉霉素 180 μM	否
利福布汀 45 μM 克拉霉素 210 μM	否
利福布汀 60 μM 克拉霉素 210 μM	是
利福布汀 60 μM 溴夫定 270 μM	是
利福布汀 60 μM 克拉霉素 210 μM 溴夫定 270 μM	是
氟法齐明 13.2 μM 利福布汀 31.8 μM 克拉霉素 76.2 μM	是
氟法齐明 11 μM 利福布汀 26.5 μM 克拉霉素 63.5 μM	是
氟法齐明 8.8 μM 利福布汀 21.2 μM 克拉霉素 50.8 μM	是
氟法齐明 6.6 μM 利福布汀 15.9 μM 克拉霉素 38.1 μM	否
氟法齐明 4.4 μM 利福布汀 10.6 μM 克拉霉素 25.4 μM	否
氟法齐明 2.2 μM 利福布汀 5.3 μM 克拉霉素 12.7 μM	否
氟法齐明 1.1 μM 利福布汀 2.65 μM 克拉霉素 6.35 μM	否
氟法齐明 0.66 μM 利福布汀 1.59 μM 克拉霉素 3.81 μM	否
氟法齐明 0.22 μM 利福布汀 0.53 μM 克拉霉素 1.27 μM	否

[0252]

氟法齐明 0.11 μM 利福布汀 0.265 μM 克拉霉素 0.635 μM	否
氟法齐明 13.2 μM 利福布汀 31.8 μM 溴夫定 90.0 μM	是
氟法齐明 11 μM 利福布汀 26.5 μM 溴夫定 75.0 μM	是
氟法齐明 8.8 μM 利福布汀 21.2 μM 溴夫定 60.0 μM	是
氟法齐明 6.6 μM 利福布汀 15.9 μM 溴夫定 45.0 μM	否
氟法齐明 4.4 μM 利福布汀 10.6 μM 溴夫定 30.0 μM	否
氟法齐明 2.2 μM 利福布汀 5.3 μM 溴夫定 15.0 μM	否
氟法齐明 1.1 μM 利福布汀 2.65 μM 溴夫定 7.5 μM	否
氟法齐明 0.66 μM 利福布汀 1.59 μM 溴夫定 4.5 μM	否
氟法齐明 0.22 μM 利福布汀 0.53 μM 溴夫定 1.5 μM	否
氟法齐明 0.11 μM 利福布汀 0.265 μM 溴夫定 0.75 μM	否
利福布汀 31.8 μM 克拉霉素 76.2 μM 溴夫定 90 μM	否
利福布汀 26.5 μM 克拉霉素 63.5 μM 溴夫定 75 μM	否
利福布汀 21.2 μM 克拉霉素 50.8 μM 溴夫定 60 μM	否
利福布汀 15.9 μM 克拉霉素 38.1 μM 溴夫定 45 μM	否
利福布汀 10.6 μM 克拉霉素 25.4 μM 溴夫定 30 μM	否
利福布汀 5.3 μM 克拉霉素 12.7 μM 溴夫定 15 μM	否

[0253]

利福布汀 2.65 μM 克拉霉素 6.35 μM 溴夫定 7.5 μM	否
利福布汀 1.59 μM 克拉霉素 3.81 μM 溴夫定 4.5 μM	否
利福布汀 0.53 μM 克拉霉素 1.27 μM 溴夫定 1.5 μM	否
利福布汀 0.265 μM 克拉霉素 0.635 μM 溴夫定 0.75 μM	否
氟法齐明 13.2 μM 克拉霉素 76.2 μM 溴夫定 90 μM	是
氟法齐明 11 μM 克拉霉素 63.5 μM 溴夫定 75 μM	是
氟法齐明 8.8 μM 克拉霉素 50.8 μM 溴夫定 60 μM	是
氟法齐明 6.6 μM 克拉霉素 38.1 μM 溴夫定 45 μM	否
氟法齐明 4.4 μM 克拉霉素 25.4 μM 溴夫定 30 μM	否
氟法齐明 2.2 μM 克拉霉素 12.7 μM 溴夫定 15 μM	否
氟法齐明 1.1 μM 克拉霉素 6.35 μM 溴夫定 7.5 μM	否
氟法齐明 0.66 μM 克拉霉素 3.81 μM 溴夫定 4.5 μM	否
氟法齐明 0.22 μM 克拉霉素 1.27 μM 溴夫定 1.5 μM	否
氟法齐明 0.11 μM 克拉霉素 0.635 μM 溴夫定 0.75 μM	否
利福布汀 45 μM 克拉霉素 210 μM	是
利福布汀 45 μM 克拉霉素 180 μM	否
利福布汀 45 μM 克拉霉素 150 μM	否
利福布汀 45 μM 克拉霉素 120 μM	否
利福布汀 45 μM	否

	克拉霉素 90 μM	
	利福布汀 45 μM 克拉霉素 75 μM	否
	利福布汀 60 μM 克拉霉素 210 μM	是
	利福布汀 60 μM 克拉霉素 180 μM	是
	利福布汀 60 μM 克拉霉素 150 μM	是
	利福布汀 60 μM 克拉霉素 120 μM	是
	利福布汀 60 μM 克拉霉素 90 μM	否
	利福布汀 60 μM 克拉霉素 75 μM	否
	利福布汀 31.8 μM 克拉霉素 76.2 μM ABC29460 100 μM	是
[0254]	利福布汀 31.8 μM 克拉霉素 76.2 μM ABC29460 80 μM	是
	利福布汀 31.8 μM 克拉霉素 76.2 μM ABC29460 60 μM	是
	利福布汀 31.8 μM 克拉霉素 76.2 μM ABC29460 40 μM	是
	利福布汀 31.8 μM 克拉霉素 76.2 μM ABC29460 20 μM	是
	利福布汀 31.8 μM 克拉霉素 76.2 μM ABC29460 10 μM	是
	利福布汀 31.8 μM 克拉霉素 76.2 μM ABC29460 5 μM	是
	利福布汀 31.8 μM 克拉霉素 76.2 μM ABC29460 2.5 μM	是

[0255] 基于这些结果,测试药物的特定浓度和组合以确定它们是否能够抑制埃博拉病毒的复制。

[0256] 下表提供了被发现既无毒性又能降低埃博拉病毒对原代巨噬细胞感染的药物和药物组合的浓度的总结。

	MOI = 0.01、0.1 和 1.0
	氯法齐明 6 μM
[0257]	利福布汀 60 μM
	克拉霉素 210 μM + 溴夫定 270 μM

	利福布汀 31.8 μm + 克拉霉素 76.2 μm
	利福布汀 31.8 μm + 克拉霉素 76.2 μm + 溴夫定 90 μm
	利福布汀 31.8 μm + 克拉霉素 76.2 μm + 溴夫定 150 μm
	利福布汀 31.8 μm + 克拉霉素 76.2 μm + 溴夫定 210 μm
	MOI = 0.1
	利福布汀 45 μm + 克拉霉素 180 μm
	利福布汀 45 μm + 克拉霉素 150 μm
	利福布汀 45 μm + 克拉霉素 120 μm
	利福布汀 45 μm + 克拉霉素 90 μm
	利福布汀 45 μm + 克拉霉素 75 μm
[0258]	利福布汀 60 μm + 克拉霉素 90 μm
	利福布汀 60 μm + 克拉霉素 75 μm
	克拉霉素 75 μm
	克拉霉素 90 μm
	克拉霉素 120 μm
	克拉霉素 150 μm
	克拉霉素 180 μm
	ABC294640 2.5 μm
	ABC294640 5.0 μm
	ABC294640 10.0 μm
	MOI = 1
	利福布汀 26.5 μm + 克拉霉素 63.5 μm + 溴夫定 75 μm

[0259] 单独的克拉霉素可以抑制原代巨噬细胞中EBOV感染。当利福布汀和克拉霉素一起施用,似乎具有协同效应。

[0260] 预示的实施例

[0261] 实例2:体内筛选实验-埃博拉-非人灵长类动物

[0262] 使用猕猴来确定施用本发明的药剂或本发明的药剂组合合适的时间段是否能够抑制病毒复制、降低病毒负载或减轻至少一种与埃博拉病毒有关的症状。实验将由每个研究组中相同数量的非人灵长类动物(NHP)组成,每个研究组单独接受各种剂量的本发明的药剂和一起接受各种剂量的本发明的药剂合适的时间段,从致死量的肌肉内攻击后至少一天开始,例如EBOV-K的4,000 \times 中位组织培养感染剂量(TCID50)(或2,512斑块形成单位(pfu)。计划每个研究组的NHP将被分成不同的组,在感染后的不同时间点接受该一种药剂或多种药剂,例如感染后30至75分钟(组1)、24小时(组2)、48小时(组3)和72小时(组4),并将包括至少每天一次。由与研究组相同数量的NHP组成的对照动物将被给予磷酸盐缓冲盐水(PBS)。将为每组创建Kaplan-Meier生存曲线,并测量临床评分和发热(直肠温度)。另外,通过TCID50测量病毒滴度(EBOC病毒血症)。将测量血细胞计数和血清生物化学,包括但不限于白细胞计数、淋巴细胞计数、淋巴细胞百分比、血小板计数、嗜中性粒细胞计数、嗜中性粒细胞百分比、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、血尿素氮、肌酐和葡萄糖。

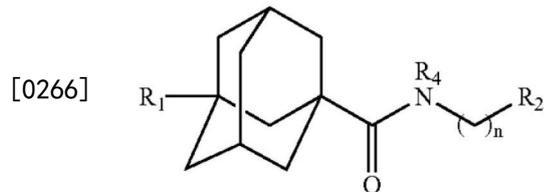
[0263] 实例3:体内筛选实验-马尔堡-非人灵长类动物

[0264] 将使用猕猴来确定施用本发明的药剂或本发明的药剂组合合适的时间段是否能够抑制病毒复制、降低病毒负载或减轻至少一种与马尔堡病毒有关的症状。实验将由每个研究组中相同数量的非人灵长类动物(NHP)组成,每个研究组单独接受各种剂量的本发明的试剂和一起接受各种剂量的本发明的试剂合适的时间段,从致死剂量MARV-安哥拉后至

少一天开始。预期来自每个研究组的NHP将被分成不同的组,其将在感染后不同时间点接收试剂或多种试剂,例如30至75分钟(组1)、24小时(组2)、48小时(组3)和72小时(组4),并且将包含至少一天的剂量。由与研究组相同数量的NHP组成的对照动物将被给予磷酸盐缓冲盐水(PBS)。将为每组创建Kaplan-Meier生存曲线,并测量临床评分和发热(直肠温度)。此外,通过TCID50测量病毒滴度。将测量血细胞计数和血清生物化学,包括但不限于白细胞计数、淋巴细胞计数、淋巴细胞百分比、血小板计数、嗜中性粒细胞计数、嗜中性粒细胞百分比、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、血尿素氮、肌酐和葡萄糖。

[0265] 本发明的方法包括向感染或暴露于丝状病毒的个体施用化合物,其中施用步骤进行合适的时间段以使个体得到治疗,并且其中,该化合物由式I表示:

(I)



[0267] 或其药学上可接受的盐,其中:

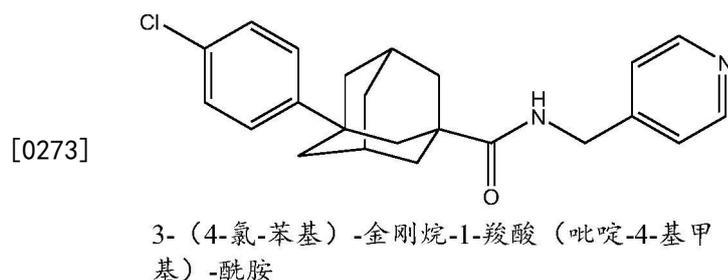
[0268] R_1 是苯基、4-氯苯基或4-氟苯基,

[0269] R_2 是4-吡啶基,任选被至多4个基团取代,所述基团独立地为(C₁-C₆)烷基、卤素、卤代烷基、-OC(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR'C(O)R''、-CF₃、-OCF₃、-OH、C₁-C₆烷氧基、羟基烷基、-CN、-CO₂H、-SH、-S-烷基、-SOR'R''、-SO₂R'、-NO₂或NR'R'',其中R'和R''独立地为H或(C₁-C₆)烷基,并且其中取代基的每个烷基部分任选地还被1、2或3个独立地选自卤素、CN、OH和NH₂的基团取代,

[0270] R_4 是H或烷基,和

[0271] n为1或2;和

[0272] 确定所述个体是否已被治疗,其中所述确定步骤包括测量如下之一的步骤:测量病毒复制的抑制,测量病毒负载的降低或减轻与所述丝状病毒相关联的至少一种症状。在一个实施方案中,该式I化合物是:



[0274] 在一个实施方案中,式I化合物的有效量为约15.0mg/kg/天至约20mg/kg/天。在一个实施方案中,确定步骤包括在合适的时间段内的至少两个不同时间,使用基于核酸扩增的测试法来测量病毒负载。在一个实施方案中,使用基于核酸扩增的测试法所确定的病毒复制的抑制或病毒负载的降低至少为10%。在一个实施例方案中,所述个体是人。在一个实施方案中,该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。在一个实施方案中,该病毒是埃博拉病毒。在一个实施方案中,式I化合物作为固体剂型存在。在一个实施方案中,固体剂型是胶囊。在一个实施方案中,所述方法还包括向感染或暴露于所述丝状病毒的个体施用至少一

种抗生素合适的时间段,其中所述至少一种抗生素与式I化合物的组合产生协同效应。在一个实施方案中,所述至少一种抗生素选自克拉霉素或利福布汀之一。

[0275] 本发明的方法包括将至少两种抗生素施用于感染或暴露于病毒的个体,其中所述施用步骤进行适当的时间以使个体得到治疗;以及确定个体是否已被治疗,其中确定步骤包括测量以下之一的步骤:病毒复制的抑制,测量病毒负载的降低或减轻与所述丝状病毒相关的至少一种症状。在一个实施方案中,至少一种抗生素是大环内酯抗生素。在一个实施方案中,至少一种抗生素是利福霉素抗生素。在一个实施方案中,抗生素是克拉霉素和利福布汀。在一个实施方案中,有效量的克拉霉素为约12.0mg/kg/天至约17.0mg/kg/天。在一个实施方案中,利福布汀的有效量为约4.0mg/kg/天至约8.0mg/kg/天。在一个实施方案中,确定步骤包括在合适的时间段内的至少两个不同时间,使用基于核酸扩增的测试法来测量病毒负载。在一个实施方案中,使用合适的测试法所确定的病毒复制的抑制或病毒负载的降低至少为10%。在一个实施方案中,所述个体是人。在一个实施方案中,该丝状病毒是埃博拉病毒或马尔堡病毒。在一个实施方案中,该丝状病毒是埃博拉病毒。

[0276] 本文引用的所有专利、专利申请和公开参考文献通过引用整体并入本文。在不脱离本发明的范围和精神的情况下,本发明的所述组合物和方法的各种修改和变化对于本领域技术人员将是显而易见的。虽然已经结合具体实施例描述了本发明,但是应当理解,本发明不应被不适当地限于这些特定实施例。实际上,对于分子生物学、医学、免疫学、药理学、病毒学或相关领域领域的技术人员显而易见的用于实施本发明的所述模式的各种修改都旨在本发明的范围内。